April 1993
(edited July 1993)

Trihalomethanes

Guideline

The interim maximum acceptable concentration (IMAC) for total trihalomethanes (THMs) in drinking water is 0.1 mg/L (100 µg/L), expressed as a running annual average of quarterly samples. This IMAC is based on the risk associated with chloroform, the THM most often present and generally found in the greatest concentration in drinking water. The guideline is designated as interim until such time as the risks from other disinfection by-products are ascertained.

It is not expected that all water supplies will be able to meet this revised THMs guideline immediately. When water systems are expanded or upgraded, every effort should be made not only to meet the revised guideline, but also to reduce concentrations of THMs to as low a level as possible. The preferred method of controlling disinfection by-products is precursor removal; however, any method of control employed **must not** *compromise the effectiveness of water disinfection.*

Identity, Use and Sources in the Environment

Trihalomethanes (THMs) are halogen-substituted single-carbon compounds with the general formula CHX_3, where X may be fluorine, chlorine, bromine or iodine, or combinations thereof. These compounds are formed in drinking water primarily as a result of chlorination of organic matter present naturally in raw water supplies. The THMs most commonly present in drinking water are chloroform ($CHCl_3$), bromodichloromethane ($CHBrCl_2$), chlorodibromomethane ($CHClBr_2$) and bromoform ($CHBr_3$); consideration of information relevant to derivation of drinking water guidelines for THMs will be restricted to these compounds.

The four compounds considered here are liquids at room temperature. They are relatively to extremely volatile, with vapour pressures at 25°C ranging from 0.80 kPa for bromoform to 23.33 kPa for chloroform. The THMs are only slightly soluble in water, with solubilities less than 1 mg/mL at 25°C. Their log octanol–water partition coefficients range from 1.97 (chloroform) to 2.38 (bromoform). All of these compounds decompose upon exposure to air or light.

Chloroform, the THM detected most frequently and at highest concentrations in drinking water, is the only THM produced commercially in Canada; however, data on volumes of production and consumption are not available. In 1987, 2712 tonnes were imported into Canada for use in the manufacture of other chemicals and as a solvent and degreasing agent.[1] Bromodichloromethane is used in the synthesis of other chemicals and as a solvent, whereas chlorodibromomethane is an intermediate in the manufacture of refrigerants, pesticides, propellents and other organic chemicals.[2] Bromoform is used in the synthesis of pharmaceuticals, as a solvent and in the aircraft and shipbuilding industries. Trihalomethanes are released into the environment from industrial sources as well as through indirect production in the chlorination of drinking water, municipal sewage and cooling water.

Exposure

Trihalomethanes result primarily from reactions between chlorine or bromine and naturally occurring organic compounds via the "classical" haloform reaction mechanism.[3] The rate and degree of THM formation increase as a function of the chlorine and humic acid concentration, temperature, pH and bromide ion concentration.[3,4] In the presence of bromides, brominated THMs are formed preferentially and chloroform concentrations decrease proportionally.[5] The point of chlorination may also have a significant effect on THM production. There are seasonal variations in THM concentrations in drinking water, with levels being considerably lower in the winter months.[6-9]

In a national survey of the water supplies of 70 communities serving about 38% of the population in Canada, conducted in the winter of 1976/77, chloroform concentrations in treated water of the distribution system 0.8 km from the treatment plant, determined by the gas sparge technique, averaged 22.7 µg/L and ranged from

0 to 121 µg/L. Levels of the other THMs were considerably lower, averaging 2.9 µg/L for bromodichloromethane (range: 0 to 33 µg/L), 0.4 µg/L for chlorodibromomethane (range: 0 to 6.2 µg/L) and 0.1 µg/L for bromoform (range: 0 to 1.0 µg/L). Using the direct aqueous injection technique, average concentrations of most of the THMs were higher: 30.8 µg/L for chloroform (range: 0 to 150 µg/L), 3.1 µg/L for bromodichloromethane (range: 0 to 44 µg/L) and 0.4 µg/L for chlorodibromomethane (range: 0 to 7 µg/L).[9] In Ottawa, where sampling was conducted on several occasions over a one-year period, chloroform concentrations, determined by both gas sparge and direct aqueous injection methods, were approximately two to 10 times higher in the summer than in the winter.[9]

Concentrations of THMs have been determined in drinking water supplies at a considerable number of locations across Canada. However, the methods of sampling and analysis vary considerably and are often not well described in reports submitted by the provinces.

On the basis of data obtained from the provinces and from the 1976/77 national survey, it can be concluded that annual mean chloroform levels in Canadian drinking water supplies determined by the most suitable method of analysis (i.e., purge and trap) are generally less than 50 µg/L, with single values ranging up to several hundred micrograms per litre. Annual mean concentrations of both bromodichloromethane and chlorodibromomethane are generally less than 10 µg/L, with individual values ranging up to or somewhat greater than 50 µg/L. Mean concentrations of bromoform are generally less than the detection limit, or approximately 0.1 µg/L; individual values are less than 10 µg/L. Annual mean total THM concentrations are generally less than 60 µg/L, with single values ranging up to several hundred micrograms per litre.

Information on the levels of THMs in Canadian foodstuffs was not found, although some relevant data are available from other countries. Total THM concentrations in six different cola and non-cola beverages (five samples of each) in New Jersey ranged from 3.2 to 44.8 µg/L.[10] Concentrations of chloroform and bromodichloromethane in unspecified beverage composites from the United States averaged 32 and 1.0 µg/L, respectively.[11] Chloroform concentrations are approximately 10 times higher in cola soft drinks than in non-cola soft drinks, even for similar water sources.[10,12] This may be due to the method of extraction of the cola or the presence of caramel in these soft drinks.

Maximum concentrations of 2200 µg/kg chloroform and 3 µg/kg bromodichloromethane were detected in the fat of nine species of fish from six areas of the Norwegian coastline that were contaminated principally by discharges from pulp and paper plants, but also by agricultural runoff, chemical plants and other industries. Bromoform and chlorodibromomethane were detected in only one sample at concentrations of 115 and 9 µg/kg, respectively.[13] Neither chloroform nor bromodichloromethane was detected in composite samples of meat/fish/poultry (quantitation limits were 18 and 4.5 ng/g, respectively) or oil/fat composite samples (quantitation limits were 28 and 8.3 ng/g, respectively) of 39 different foods in the United States.[12] In the composite of dairy foods, concentrations of chloroform and bromodichloromethane were 17 and 1.2 µg/L, respectively.

Concentrations of chloroform in the air of both Montreal and Toronto, sampled for a one-year period beginning in 1984, averaged 0.3 µg/m^3. Maximum concentrations detected were 0.4 µg/m^3 (49 samples) and 0.8 µg/m^3 (105 samples) in Montreal and Toronto, respectively. Local sources did not appear to influence airborne levels appreciably. Bromoform was also detected in the air in Toronto at a maximum concentration of 0.1 µg/m^3 (54 samples).[14]

Most of the limited data available indicate that the principal sources of intake of THMs are drinking water and beverages produced with treated water. Because of its volatility, there is also potential for exposure in the home to airborne chloroform released from tap water. One recent study suggested that showering for 10 minutes could result in chloroform exposures (dermal and inhalation) greater than those observed through ingestion.[15] Although the presence of chloroform in dentifrices, liniments and antitussives contributed to the exposure of Canadians in the past, the use of chloroform in these products has now been banned under the Hazardous Products Act.

Analytical Methods and Treatment Technology

As mentioned previously, THMs are formed in drinking water primarily as a result of chlorination of organic matter present in raw water supplies. It is therefore important, in assessing the risks associated with the ingestion of THMs in drinking water, to recognize the substantial benefits to health associated with disinfection by chlorination. The use of chlorine has virtually eliminated waterborne microbial diseases, because of its ability to kill or inactivate essentially all enteric pathogenic microorganisms, including viruses and bacteria from the human intestinal tract. Chlorine is the most convenient and easily controlled disinfectant; it is a strong oxidant for which a residual can be maintained in the distribution system to prevent bacterial recontamination.[16,17]

Total THM-forming potential in drinking water samples can be determined by direct aqueous injection gas chromatography with appropriate detection. However, the preferred method is determination of individual THMs in preserved samples by purge and

trap followed by gas chromatographic–mass spectrometric analysis. Concentrations determined by purge and trap are often significantly lower than those measured by direct aqueous injection as total potential THMs. The practical quantitation limit (PQL) (based on the capability of laboratories to measure THMs within reasonable limits of precision and accuracy) by the purge and trap method is 1 to 2 µg/L.[18]

Conventional control technologies for reduction of THM concentrations include optimization of precursor removal using conventional treatment, such as coagulation and sedimentation, use of alternative water supplies, modification of prechlorination practices and relocation of the points of chlorination. Based on the experience with these control technologies in Canada, mean annual concentrations of total THMs produced in the treatment of highly coloured waters can be reduced to less than 100 µg/L.

Total THM formation can also be reduced significantly by the use of alternative disinfectants, such as chloramines and ozone. Chloramines are a much weaker disinfectant than chlorine and are not recommended as a primary disinfectant, especially where virus or parasite cyst contamination may be present.[19] Moreover, although chloramines do not form significant levels of THMs, they are capable of inducing halogen substitution into organic compounds and thus may produce significant quantities of total organic halogen. Little is known about these oxidant residuals. The nature and toxicity of products formed from the organic base precursor fractions, particularly the organic chloramine portion of the chlorine residual, have also not been characterized.

Ozone has also been used as a primary disinfectant in water treatment plants in some parts of Canada and Europe. Although it is an excellent disinfectant (even though it must be used in combination with a secondary disinfectant to maintain a residual in the distribution system) and does not form chlorinated by-products, the nature and toxicity of by-products of ozonation of natural organics have not been well studied. The U.S. National Academy of Sciences has concluded, however, that "the admittedly inadequate studies now available point to lower toxicities of ozonated water than chlorinated water."[19]

The optimum approach at present for reduction of THMs in drinking water is considered to be improvement of specific conventional water treatment processes to remove organic compounds prior to disinfection and addition of special processes such as carbon adsorption and preoxidation.[19] Initial removal of organic precursors precludes the need for reducing contact time, thus improving the efficiency of the disinfection process while still minimizing formation of chlorinated organic by-products. THM formation potential can be reduced by granular activated carbon filtration, with reduction a function of the type and adsorbability of the organic matter in the water and also the process design criteria (e.g., empty bed contact time and filter depth).[20]

Health Effects

Kinetics and Metabolism

The THMs are rapidly and efficiently absorbed following ingestion, metabolized primarily to carbon dioxide and/or carbon monoxide and rapidly exhaled. Because of their lipophilicity, THMs accumulate most in tissues with the highest lipid content: adipose tissue > brain > kidney > blood.

The haloforms are metabolized *in vitro* and *in vivo* through the formation of dihalocarbonyl compounds to carbon monoxide and carbon dioxide via the cytochrome P-450 dependent hepatic mixed-function oxidase system. Chloroform, bromodichloromethane, chlorodibromomethane and bromoform are metabolized to dichlorocarbonyl (phosgene), predominantly dichlorocarbonyl, predominantly chlorobromocarbonyl and dibromocarbonyl intermediates, respectively.[21-24] As halogens of higher molecular weight are better leaving groups, the rate of metabolism of these compounds to carbon monoxide both *in vivo* and *in vitro* generally follows the halide order, namely, bromoform >> chlorodibromomethane > bromodichlorometh ane ≈ chloroform. The carcinogenic potential of these compounds in the liver and kidney of experimental animals is reversed, possible due to variations in the cellular lifetime of active intermediates.[25]

Available data indicate that there are distinct differences in the extent of metabolism of the THMs between rats and mice.[26] Within eight hours following intragastric administration of 150 mg/kg bw (rats) or 100 mg/kg bw (mice) in corn oil, 4% to 18% and 40% to 81% of total radiolabelled THMs were eliminated as carbon dioxide through the lungs in expired air in rats and mice, respectively. In the same experiment, 41% to 67% and 5% to 26% of the parent compound were eliminated unchanged in rats and mice, respectively. Less than 10% of the total radiolabel for each of the chemicals was detected in the urine of both species 36 to 48 hours post-exposure; the proportion excreted in the urine for both species was greatest for chloroform, followed by, in descending order, bromoform, bromodichloromethane and chlorodibromomethane. The authors considered the metabolism of these compounds in the mouse to be four- to ninefold greater than that in the rat; however, it should be noted that the administered doses were high and that metabolism in both species is more complete following administration of lower, more relevant doses.

Limited available data indicate that the metabolism of chloroform in humans is similar to that in rodents. Based on comparison of the formation of reactive metabolites as measured by binding of radioactivity from [^{14}C]$CHCl_3$ (0 to 10 mmol) in rat and human liver microsomes, it was concluded that the metabolism in these species is similar, although less efficient in humans.[27] In eight human volunteers ingesting gelatin capsules containing chloroform (500 mg in olive oil), a maximum of 68.3% and 50.6% of the dose was found in the expired air as chloroform and carbon dioxide, respectively, eight hours post-administration.[19,28] There was an inverse relationship between the adipose tissue content of the body and pulmonary elimination of chloroform.[28]

Available data indicate that the vehicle of administration affects the bioavailability of chloroform. Based on the calculated area under blood concentration–time curves (five hours), uptake of chloroform following administration of 75 mg/kg bw by intragastric intubation in aqueous solution was 8.7 times greater than that for a similar dose administered in corn oil in paired Wistar rats.[29] The mean times to peak concentrations in blood for the two vehicles of administration were similar: 39.3 µg/L for water and 5.9 µg/L for oil.

Effects in Humans

In several ecological (correlational) epidemiological studies, associations between the ingestion of chlorinated surface water or groundwater and various cancers have been reported, including cancers of the oesophagus, pancreas, urinary tract (white females), stomach and rectum (males).[30-32] In general, there was no association between cancers at various sites and THM concentrations in drinking water, with the exception of a significant increase in pancreatic cancer in white males,[30] cancer of the rectum in males only[32] and stomach cancer in both sexes.[32] The association between stomach cancer and rectal cancer and recent THM concentrations observed by Tuthill and Moore, however, was not apparent when population migration patterns were taken into consideration.[32] Moreover, the results of a correlational study conducted in Iowa indicate that water quality parameters other than THMs may be associated with cancer. Independent of chlorination status, there were significant associations between nickel and 1,2-dichloroethane in non-chlorinated groundwater and cancer of the bladder and lung, and colon and rectum, respectively. These parameters in themselves may not be causal agents but rather indicators of contamination from external sources.[33]

Therefore, although there is evidence of associations between exposure to THMs in drinking water and cancers at several sites in correlational studies conducted to date, the associations have not been observed consistently. Moreover, the lack of data on exposure of the individuals in populations in ecological studies and the resulting inability to adjust rigorously for confounding factors and population mobility limit their usefulness in assessing cause–effect relationships.

In inherently more sensitive case–control studies that were based on mortality and did not involve interviews, there have been associations between ingestion of chlorinated drinking water and cancer at several specific sites, including the colon,[34-36] rectum,[34,37-39] breast,[37-39] lung in white males,[37,38] brain[35-39] and bladder.[40] However, in general, these associations were not observed consistently in various subgroups of the population by degree of urbanization,[34] and there was no exposure–response relationship.[35,36] Moreover, in several of these studies, population mobility was not assessed,[34-36] and several of the cancers, particularly those of the breast, lung and brain, may have been attributable to confounding factors, including family size (breast) and occupational exposure (brain, lung).[35-39] In a small (395 cases) but well-conducted investigation in which water source and treatment were recorded for cases and controls for a 20-year period at home or work prior to death and cumulative chloroform exposure was modelled from previous THM surveys, there was no association between colon or rectal cancers and cumulative exposure after control by logistic regression for average source type, population density, marital status, age or year of death.[41]

In the epidemiological studies with the inherently most sensitive protocols conducted to date (i.e., case–control based on personal interviews), there have been associations between ingestion of chlorinated drinking water and the incidences of colon cancer for those aged 60 years or more[42] and bladder cancer among non-smokers.[43,44] In the former study, there was no attempt to model exposure. In the investigation by Cantor and co-workers,[43] which involved 1244 cases and 2500 control subjects who had never been exposed in high-risk occupations for bladder cancer and for which detailed information on geographic mobility, water source (non-chlorinated ground source or chlorinated surface source for 50% of their lifetime) and potential confounders was collected, there was a positive association between bladder cancer risk, level of tap water ingestion and duration of exposure, predominantly among study subjects with long-term residence in communities with chlorinated surface water.[19] Among non-smokers, there was an association between water intake and relative risk, and the odds ratio for those over 60 with more than median surface water intake compared with lifelong groundwater consumers was 2.3.

However, in one of the most thorough, although small, epidemiological studies conducted to investigate the potential association between exposure to THMs in

drinking water and cancer, there was no consistent elevation in risk related to THMs.[45] In this study, for 347 living colon cancer cases from the Wisconsin Cancer Reporting System and two control groups, each comprising approximately 600 individuals, information on lifetime residential and drinking water source histories, diet, medical and occupational histories, social class and other lifestyle factors was obtained by questionnaire (low response rate, approximately 65%). Highly detailed historical data on community water source and treatment were collected, as well as the amount of water consumed by each individual daily. Based on these data and those from a recent survey of concentrations of THMs, period-specific THM concentrations for the length of the study period were estimated. Risks associated with THMs at 10-year periods up to 50 years before cancer diagnosis were estimated.

The negative results of this study are of particular interest in view of the contrary findings, in an earlier case–control study in Wisconsin by the same investigators, of a positive association between colon cancer and sources affected by rural runoff.[35] The inclusion of residential mobility in the latter study may account for the variation in results.

In the only prospective (i.e., historical cohort) study conducted to date, there was a non-significant increase in the incidence of cancer of the liver (women) and bladder (men) in a population ingesting chlorinated surface water (n=23 727) compared with the incidence in a population ingesting unchlorinated groundwater (n=4842) in Washington County, Maryland, after controlling for age, socioeconomic status and smoking history.[46] Sex- and site-specific cancer incidence rates in the county population were calculated on the basis of vital records and non-official census data. In a complementary mortality study, there were increases in deaths due to cancer of the liver, kidney, breast and bladder in the population ingesting chlorinated surface water compared with that in the cohort ingesting unchlorinated groundwater; however, only the relative risk for breast cancer was statistically significant. It should be noted, however, that although the number of individuals in the cohort ingesting chlorinated surface water was relatively large (i.e., 23 727), the total number of cancer cases that occurred in this population over the fairly short period of follow-up in the study (1963 to 1975) was relatively small (i.e., 138 cases of cancer of the liver, kidney or bladder). A statistically significant increase in bladder cancer incidence was noted in males who had lived in their 1963 residence for at least 12 years.

A meta-analysis of epidemiological studies published between 1966 and 1991[47] reported a weakly positive association between the incidence of cancers of the bladder and rectum and the ingestion of chlorinated drinking water. It should be noted, however, that this study does not demonstrate a causal relationship between the ingestion of chlorinated drinking water and these cancers.

In several epidemiological studies, therefore, excesses of cancer at some sites have been correlated with the extent of chlorination of, or levels of THMs in, drinking water; however, owing to the difficulty in controlling for potential confounding factors, such as population migration, and the lack of consistency of reported results, it is difficult to draw meaningful conclusions about causality.

However, the available data fulfil, at least partially, several of the traditional criteria for causality for associations observed in epidemiological studies:

(1) *Consistency*: Available epidemiological data on the association between ingestion of chlorinated drinking water and cancer are not always consistent. For example, the results of a thorough but small case–control study in Wisconsin[45] did not confirm positive results obtained in an earlier study of similar but less comprehensive design.[35] There is, however, some consistency in the results of the largest and inherently most sensitive studies conducted to date, with an increased risk of cancers of the colon or bladder being associated with ingestion of chlorinated drinking water, particularly among those with higher levels of consumption or duration of exposure.[42,44,46] Moreover, in view of the wide variety of by-products of chlorination of drinking water, which vary from source to source depending upon such factors as the pH and bromine content of the water, it is perhaps not surprising that the results of available epidemiological studies are not entirely consistent.

(2) *Exposure–response relationship*: In none of the epidemiological studies conducted to date have actual concentrations of THMs or other potentially carcinogenic contaminants been determined for the period of exposure. Owing to the large diurnal and seasonal variations in THM concentrations, exposure estimates based on a small number of recent measurements can provide only crude approximations of past average exposures. In one of the largest and inherently most sensitive studies conducted to date, however, bladder cancer was associated with both level of intake and duration of exposure.

(3) *Strength*: The association between colon and bladder cancer and ingestion of chlorinated drinking water is weak to moderate.[48,49]

(4) *Specificity*: Data from the largest and inherently most sensitive studies conducted to date indicate that the most plausible associations between ingestion of chlorinated drinking water and cancer are restricted to those of the bladder and colon.

(5) *Temporal relationship*: In the inherently most sensitive and largest studies, observed associations have been limited to those greater than 60 years of age[42] or to those with greatest duration of exposure.[43]

(6) *Plausibility and supporting experimental data*: The observation of an association between ingestion of chlorinated drinking water and increased cancer risk is plausible, based on the positive results for several of the THMs observed in carcinogenicity bioassays in animal species.

Available data are, therefore, at least consistent with the hypothesis that ingestion of chlorinated drinking water, if not THMs specifically, may be causally related to cancers of the bladder and colon.

Preliminary results have recently been released from two large population-based studies in New Jersey, one a cross-sectional study[50] and the other a case–control study.[51] In the cross-sectional study, high total THM concentrations (defined as >80 ppb in one analysis and >75 ppb in another) in drinking water were associated with statistically significant increases (two to three times) in central nervous system defects, specifically neural tube defects. Although this effect was also observed in the case–control study, the small number of cases in that study probably contributed to the variability of the observed results (including a lack of statistical significance in some cases) and to the lack of a dose–response relationship. In the cross-sectional study, an association between THM levels above 80 ppb and decreased birth weight (small for gestational age) was observed; the association was not, however, dose-related or observed in the case–control study, because of the low number of subjects and resulting lack of statistical power of the study. It should be emphasized that these studies are preliminary and have not, as yet, been peer reviewed or published.

Toxicological Studies

In acutely toxic doses, chloroform causes central nervous system depression and cardiac effects. In rats, the clinical signs of acute toxicity for all of the THMs are similar and include piloerection, sedation, flaccid muscle tone, ataxia and prostration. LD_{50}s for chloroform, bromodichloromethane, chlorodibromomethane and bromoform were 908, 916, 1186 and 1388 mg/kg bw, respectively, in male rats and 1117, 969, 848 and 1147 mg/kg bw, respectively, in female rats. In surviving animals, there were a variety of effects, including reduced food intake, growth retardation, increased liver and kidney weights, haematological and biochemical effects and histological changes in the liver and kidney.[52]

In contrast, the liver and thyroid rather than the liver and kidney were the organs most affected following administration of the THMs in a subchronic study by the same investigators.[53,54] Groups of 20 male and female rats (strain unspecified) ingested drinking water containing 5, 50, 500 or 2500 mg/L chloroform, bromodichloromethane, chlorodibromomethane or bromoform for 90 days; estimated doses were 0.11 to 0.17, 1.2 to 1.6, 8.9 to 14 and 29 to 55 mg/d per rat, respectively. Ten animals in each group were killed at the end of exposure, and the remaining animals were sacrificed 90 days later.

The growth rate was suppressed in animals administered 2500 mg/L chloroform and bromodichloromethane at the end of exposure but not following the 90-day recovery period. Food consumption was also depressed during both exposure and recovery periods in groups receiving 2500 mg/L chloroform, chlorodibromomethane and bromodichloromethane. Food consumption in males was depressed during exposure to 2500 mg/L bromoform but was normal at the end of the recovery period. Lymphocyte counts were decreased at the end of the recovery period in groups receiving 500 mg/L chloroform, 2500 mg/L chlorodibromomethane and 2500 mg/L bromoform. Mild, reversible histological changes in the liver and thyroid of exposed groups were reported, with the hepatotoxicity being greatest for bromoform, followed by, in descending order, dichlorobromomethane, dibromochloromethane and chloroform; however, the incidence of the lesions was not dose-related, although the frequency of more severe changes was greater in higher dose groups (statistical significance not reported). As the histological effects were mild and reversible and the haematological effects observed in chloroform-exposed animals were not dose-related, the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for all of the THMs in this study is considered to be 500 mg/L; the lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL) is considered to be 2500 mg/L.

In a 90-day study in which CD-1 male and female mice (seven to 12 animals of each sex per treatment group) received 50, 125 or 250 mg/kg bw per day chloroform by intubation in emulphor deionized water, there was a dose-related increase in liver weights and a decrease in hepatic microsomal activities in high-dose males and in females at all dose levels.[55] Hexobarbital sleeping times were also increased in mid- and high-dose females. Blood glucose was increased in the high-dose groups of both sexes, and humoral immunity decreased in high-dose males and mid- and high-dose females. Cellular immunity was decreased in high-dose females. The authors also reported slight histopathological changes in the kidney and liver of both sexes but did not provide information on the prevalence, severity or dose–response relationship. The LOAEL for female mice in this study is considered to be 50 mg/kg bw; for males, the LOAEL is 250 mg/kg bw and the NOAEL

125 mg/kg bw. The absence in this investigation of an increase in serum glutamic-pyruvic transaminase and serum glutamic-oxaloacetic transaminase observed in the high-dose groups in a 14-day study with a similar dosing regime by the same investigators led the authors to conclude that some tolerance to the hepatotoxic action of chloroform may develop following long-term exposure.

The importance of the vehicle of administration in the toxicity of chloroform was demonstrated in a study in which groups of 80 male and female B6C3F$_1$ mice were exposed to 60, 130 or 270 mg/kg bw per day by gavage in corn oil or a 2% emulphor suspension for 90 days. Chloroform caused more marked hepatotoxic effects when administered in corn oil than in aqueous suspension as determined by body and organ weights, serum chemistry and histopathological examination.[56]

Chloroform has been carcinogenic in two animal species in the most extensive bioassays conducted to date. In an early study conducted by the National Cancer Institute (NCI), chloroform was administered by gavage in corn oil to groups of 50 male and 50 female Osborne-Mendel rats and B6C3F$_1$ mice. Male rats received 0, 90 or 180 mg/kg bw five times per week for 78 weeks; female rats received 0, 125 or 250 mg/kg bw five times per week for the first 22 weeks and the same doses as the males thereafter. In the first 18 weeks, doses of 0, 100 or 200 mg/kg bw were administered to male mice, and 0, 200 or 400 mg/kg bw were administered to female mice. After 18 weeks, the doses were changed to 0, 150 and 300 mg/kg bw for male mice and 0, 250 and 500 mg/kg bw for female mice for the remainder of the exposure period.[57]

In male rats, there was a statistically significant dose-related increase in the incidence of carcinomas of the kidney (0/99, 4/50, 12/50 for control, low and high doses, respectively). These tumours were not observed in female rats, although there was a non-significant increase in tumours of the thyroid (adenocarcinomas and carcinomas) in this sex.

Highly significant increases in hepatocellular carcinomas were observed in both sexes of mice (males: 1/18, 18/50, 44/45; females: 0/20, 36/45, 39/41 for control, low and high doses, respectively). Nodular hyperplasia was also observed in low-dose males. It should be noted, however, that the weight loss in exposed animals was greater than 10%.

Upon re-examination of tissue samples from the NCI carcinogenesis bioassay, Reuber also reported increases in the incidence of several types of benign and malignant tumours of the liver in female rats and malignant lymphomas in both sexes of mice.[58]

In a more recent and larger study, 0, 200, 400, 900 or 1800 mg/L chloroform was administered in drinking water (a more appropriate vehicle than that used in the NCI bioassay described above) to male Osborne-Mendel rats (50 to 330 animals per group) and female B6C3F$_1$ mice (50 to 430 animals per group) for 104 weeks; the time-weighted average doses on a body weight basis ranged from 19 to 160 mg/kg per day for the rats and from 34 to 263 mg/kg per day for the mice.[59] To increase the sensitivity for detecting low response rates, group sizes were larger for the lower doses; there were two control groups (n=330 and n=50), one of which (n=50) was matched for water intake with the high-dose groups.

In rats, there were dose-related decreases in water consumption and body weight gain that persisted in the two highest dose groups; survival increased with dose, probably as a result of leaner body composition in the higher dose groups (e.g., after 104 weeks, only 12% of controls had survived, whereas 66% of the animals in the high-dose group were still alive; this is a common occurrence in such studies). Consistent with the results of the NCI bioassay described above, there was also a dose-related increase in the incidence of kidney tumours. The incidence of tubular cell adenomas and adenocarcinomas combined was slightly lower than that in the NCI bioassay: 1/50, 4/313, 4/148, 3/48 and 7/50 in the matched control and increasing dose groups, respectively. Although there were increases in other neoplastic lesions in rats, including neurofibromas, leukaemias, lymphomas and circulatory system tumours, they were not considered to be treatment-related because of a lack of a clear dose–response relationship or statistical significance or because they appeared to be attributable to the longer survival of the chloroform-treated animals.

With respect to the non-neoplastic histopathological changes in the kidney in this study, the authors commented only that "nontumour pathology of the kidney was high in all animals regardless of treatment." As a result, "it was not possible to relate tumour pathology with other tissue damage on either an individual animal or across-group basis." The incidence of nephropathy was 91% in the control group, 90% in the matched control and 95%, 95%, 100% and 92% in the increasing dose groups, respectively.

In mice, drinking water consumption was markedly depressed, leading to the death of about 25% of the two highest dose groups and 6% of the next highest dose group in the first week; after this initial period, survival did not differ significantly among groups. In contrast to the NCI bioassay described above, in which hepatic tumours in both sexes of mice were observed, there were no treatment-related increases in the incidence of any tumours in female mice in this study. Jorgenson *et al.* suggested that the hepatic tumours in mice in the NCI study may have been attributable to the interaction of chloroform with the corn oil vehicle.[59]

In three different studies in which four strains of mice (C57Bl, CBA, CF/1 and ICI) were exposed to chloroform in toothpaste (0, 17 or 60 mg/kg per day in ICI male and female mice) or in toothpaste or arachis oil (0 or 60 mg/kg per day in males of all four strains), there were no treatment-related effects on the incidence of any type of tumour in males of three of the four strains (C57Bl, CBA and CF/1 mice). There was, however, an increase in the incidence of epithelial tumours of the kidney at 60 mg/kg per day in male mice, which was greater when chloroform was administered in arachis oil than in toothpaste.[60]

Several other studies on the potential carcinogenicity of chloroform have been conducted. In $B6C3F_1$ male mice (35 animals per group) ingesting chloroform in drinking water (0, 600 or 1800 mg/L) for periods up to 52 weeks, there were no increases in tumour incidence.[61] However, these results may have been a function of the short observation period or small group sizes. The potential of chloroform to promote tumours induced by known initiators was also investigated in this study. Mice of the same strain (35 animals per group) ingested drinking water containing 10 mg/L diethylnitrosamine (DENA) for four weeks followed by 600 or 1800 mg/L chloroform for up to 52 weeks. There were two control groups: after DENA treatment, the positive control group ingested drinking water containing phenobarbital (500 mg/L), while the vehicle control group received untreated drinking water. The induction of liver tumours was enhanced by exposure to phenobarbital but not by exposure to chloroform after DENA treatment. In contrast, in a study conducted by Deml and Oesterle, chloroform administered in corn oil (100, 200 and 400 mg/kg bw, twice weekly for 11 weeks, one week after administration of a single dose of 8 mg DENA) promoted the development of DENA-initiated preneoplastic foci liver tumours in Sprague-Dawley rats.[62]

In an inadequate bioassay, a significantly increased incidence of neoplastic nodules in female Wistar rats ingesting drinking water containing 2.9 g/L chloroform or 2.4 g/L bromodichloromethane (dose halved at 72 weeks) was reported.[63] However, the site of the nodules was not specified, the compounds were administered in city drinking water for which concentrations of other THMs had not been determined and documentation of the study protocol was inadequate.

In the only adequate carcinogenesis bioassay conducted to date for bromodichloromethane, groups of 50 male and 50 female F344/N rats and $B6C3F_1$ mice were administered the compound by gavage in corn oil, five days per week for 102 weeks. Rats received 0, 50 or 100 mg/kg bw per day; male mice received 0, 25 or 50 mg/kg bw per day, while female mice received 0, 75 or 150 mg/kg bw per day.[64]

In rats, there was some decrease in body weight gain in the high-dose groups of both sexes (statistical significance not specified), increased incidence of cytomegaly of the renal tubular epithelial cells in males (both doses), nephrosis in the high-dose group of females and hepatic changes, including necrosis, clear cell change, eosinophilic cytoplasmic change, focal cellular change and fatty metamorphosis, in both sexes but predominantly in the high-dose group of females. There was clear evidence of carcinogenicity in male and female rats, with increases in the incidence of tubular cell adenomas and adenocarcinomas of the kidney (combined incidence in control, low- and high-dose groups of males, 0/50, 1/50 and 13/50; in females, 0/50, 1/50 and 15/50) and rare tumours (adenomatous polyps and adenocarcinomas) of the large intestine (combined incidence in males, 0/50, 13/50 and 45/50; in females, 0/46, 0/50 and 12/47). Increased incidence of skin neoplasms in low- but not high-dose male rats was also observed but was not considered to be compound-related. The neoplasms of the kidney in rats in this bioassay were not similar to those observed for other compounds, such as 1,4-dichlorobenzene, for which tumours occurred principally in males and were associated with severe nephropathy and increased incidence of calcification and hyaline droplet formation, associated with reabsorption of alpha-2-microglobulin.[65]

There was a decrease in body weight gain of female mice, and survival was significantly lower than that of controls, due partly to ovarian abscesses not considered to be treatment-related. The incidence of renal cytomegaly and hepatic fatty metamorphosis in male mice was also increased. Pathological changes in the thyroid gland and testis were also observed but were not considered to be treatment-related. There was also clear evidence of carcinogenicity in male and female $B6C3F_1$ mice, based on increased incidence of adenomas and adenocarcinomas (combined) of the kidney in males (incidence in control, low- and high-dose groups, 1/49, 2/50 and 9/50, respectively) and of hepatocellular adenomas and carcinomas (combined) in female mice (incidence in females, 3/50, 18/48 and 29/50).

In a recently conducted National Toxicology Program (NTP) carcinogenesis bioassay, 0, 40 or 80 mg/kg bw chlorodibromomethane was administered by gavage in corn oil five times per week for 104 weeks to groups of 50 male and female F344/N rats. In addition, 0, 50 or 100 mg/kg bw per day was administered in similar fashion to groups of 50 male and female $B6C3F_1$ mice five days per week for 105 weeks. Body weight gain in the high-dose group of male rats was decreased, and there was a dose-related increase in lesions (fatty metamorphosis and ground-glass cytoplasmic changes) of the liver in both sexes and

nephrosis of the kidney (dose-related) in females. There was, however, no evidence of carcinogenicity in rats.[66]

In male mice, survival was significantly lower in both dose groups, and 35 animals in the low-dose group were accidentally killed during weeks 58 to 59. In both sexes, the incidences of hepatic lesions were increased, including fatty metamorphosis (both sexes), hepatocellular necrosis (dosed males), hepatocytomegaly (high-dose males) and calcification of the liver (high-dose females). Nephrosis (high dose) and renal calcification in males and follicular cell hyperplasia of the thyroid gland (possibly related to a bacterial infection) in females were also increased. There was equivocal evidence of carcinogenicity in male $B6C3F_1$ mice based on an increased incidence of hepatocellular carcinomas but only a marginal increase in hepatocellular adenomas or carcinomas (combined) (incidence of hepatocellular carcinomas in control and high-dose groups, 10/50 and 19/50, respectively; incidence of hepatocellular adenomas and carcinomas combined, 23/50 and 27/50, respectively). The number of surviving animals in the low-dose group of male mice, however, was inadequate for analysis of tumour incidence, owing to a dosing error. There was also some evidence of carcinogenicity in female mice, based on an increased incidence of hepatocellular adenomas and hepatocellular adenomas or carcinomas (combined). The incidence of hepatic adenomas and carcinomas (combined) in the control, low- and high-dose groups was 6/50, 10/49 and 19/50, respectively.

In a recently completed NTP carcinogenesis bioassay, 0, 100 or 200 mg/kg bw bromoform was administered by gavage in corn oil five days per week for 103 weeks to groups of 50 F344/N rats of each sex and to female $B6C3F_1$ mice.[25] Male $B6C3F_1$ mice were administered 0, 50 or 100 mg/kg bw on the same schedule. In rats, there was a reduction of body weight gain in low- and high-dose males and high-dose females; survival in the high-dose group of males was also significantly lower than that in controls. As well, dose-related, non-neoplastic effects in the salivary gland (squamous metaplasia and chronic active inflammation in both sexes), prostate (squamous metaplasia), forestomach (ulcers in the males), lung (chronic active inflammation — males only) and spleen (pigmentation — high-dose females) were also observed, although the lesions of the salivary gland and lung were characteristic of infection by rat corona virus, to which a positive serological reaction was observed early in the study. There was some evidence of carcinogenicity in male rats and clear evidence in female rats, based on increased incidences of uncommon neoplasms (adenomatous polyps and adenocarcinomas of the large intestine) in both sexes. The incidences of these tumours (combined) in the control, low- and high-dose groups of females were 0/50, 1/50 and 8/50, respectively; in males, the comparable values were 0/50, 0/50 and 3/50. Although the incidence of these tumours in females was similar to that observed in the NTP bioassay for bromodichloromethane, the incidence in males was much less. Reduced survival in the high-dose group of male rats administered bromoform may, however, have lowered the sensitivity of the bioassay for detecting a carcinogenic response. The incidence of neoplastic nodules in low-dose female rats was also greater than that in controls, but it was not considered to be a chemically induced neoplastic effect, as the lesions did not fit the current NTP criteria for hepatocellular adenomas, nor was the incidence significantly increased in high-dose female rats or in dosed male rats.

In female mice, there was a decrease in body weight gain and survival (partially attributable to utero-ovarian infection) and increases in the incidence of follicular cell hyperplasia of the thyroid (high dose) and fatty change of the liver (both doses). There was no evidence of carcinogenicity in male or female mice.[25]

In a recent extensive review, it has been concluded that although the results of most assays for genotoxicity of chloroform have been negative, the data are inconclusive because of inadequacies in the experimental protocols, particularly with respect to the use of exogenous activation systems.[67] However, the author further concluded that chloroform may indeed be mutagenic, based on the results of studies in which binding to macromolecules, DNA damage and mitotic arrest have been examined. More recently, Varma *et al.* reported that chloroform was mutagenic in *Salmonella typhimurium* without metabolic activation, although a mixture of chloroform (85%) and bromoform (15%) was not mutagenic in the same assay with or without metabolic activation.[68]

Results concerning the mutagenicity of bromodichloromethane, chlorodibromomethane and bromoform in *S. typhimurium*, with or without metabolic activation, have been inconsistent.[25] However, all four THMs have induced sister chromatid exchanges in human lymphocytes *in vitro* (bromoform > chlorodibromomethane > bromodichloromethane > chloroform) and in mouse bone marrow cells *in vivo*.[69]

Available data on the teratogenicity of the THMs are confined principally to chloroform. In studies conducted to date, chloroform has not been teratogenic in rats, rabbits or mice at doses up to 400 mg/kg bw following administration by gavage in corn oil or emulphor:saline.[70-72] Foetotoxic effects (e.g., decreased body weights and sternebral and interparietal malformations) were sometimes observed, but only at doses that were toxic to the mothers.

The teratogenicity of other THMs considered here was investigated in one study in which 50, 100 or

200 mg/kg bw bromodichloromethane, chlorodibromomethane or bromoform or 100, 200 or 400 mg/kg bw chloroform was administered to groups of 15 pregnant Sprague-Dawley rats by oral intubation in corn oil on days 6 to 15 of gestation.[71] Maternal weight gain was depressed in the high-dose groups (200 mg/kg) receiving bromodichloromethane and chlorodibromomethane, but to a lesser extent than that in the high-dose group for chloroform (400 mg/kg). Maternal liver weight was also increased at the highest dose of bromodichloromethane (200 mg/kg). Bromodichloromethane and bromoform were considered to be foetotoxic, based on the observation of interparietal anomalies, although the statistical significance of the observed increases was not reported. (These compounds also appeared to increase the incidence of aberrations of the sternebrae.)

Classification and Assessment

As chloroform is the THM present in greatest concentration in drinking water, any guideline developed for this compound will be protective with respect to the other THMs.

Although not complete, available epidemiological data are at least consistent with the hypothesis that ingestion of chlorinated drinking water, if not THMs specifically, may be causally related to cancers of the bladder and colon (chloroform and other THMs account for up to 50% by weight of the total chlorination by-products in drinking water).[73]

Chloroform has been classified in Group II — probably carcinogenic to humans (inadequate evidence in humans but sufficient data in animals). Cancer risks have been estimated on the basis of the results of the study by Jorgenson *et al.*, in which chloroform was administered in the most appropriate vehicle (i.e., drinking water) to large groups of male rats and female mice.[59] The nature of the vehicle appears to be an important factor in the toxicity and carcinogenicity of chloroform. More marked hepatotoxic effects and increased incidence of liver tumours in rats and mice are observed following administration of chloroform in corn oil compared with drinking water, probably as a result of the major shift in the nature of the caloric intake associated with the former vehicle.

A surface area correction was not incorporated, on the basis that chloroform is an indirect-acting carcinogen and that the rate of metabolism appears to be similar in both rodents and humans. Using the robust linear extrapolation model for the increase in renal tubular cell adenomas or adenocarcinomas (combined) observed in male Osborne-Mendel rats in the Jorgenson *et al.* study, the calculated unit lifetime risk for ingestion of 1 µg/L chloroform in drinking water is 3.64×10^{-3}.* The calculated unit lifetime risk for a second analysis in which incidence in the high-dose group was compared with that in a control group matched for water consumption was similar (3.50×10^{-3})* (because of the low water consumption of the high-dose group, it was necessary to have a second control group that was matched for water consumption). The concentrations in drinking water corresponding to lifetime cancer risks of 10^{-5}, 10^{-6} and 10^{-7} for these tumours based on the model described above are as follows:*

Lifetime risk	Concentrations in drinking water (µg/L)
10^{-5}	270
10^{-6}	27
10^{-7}	2.7

Owing to limitations of the Jorgenson *et al.* study[59] (i.e., that only one sex of each species was examined and that the mortality rate in several of the groups of mice was high), cancer risks have also been estimated on the basis of the increase in renal tumours in male rats observed in the NCI bioassay in which chloroform was administered by gavage in corn oil to Osborne-Mendel rats and $B6C3F_1$ mice.[57] An increase in malignant tumours of the liver in female rats and in male and female mice was also observed in this study; however, because these increases have not been confirmed in bioassays in which chloroform has been administered in a more appropriate vehicle (i.e., drinking water), they have not been used as a basis for quantitative estimation of lifetime cancer risks. Using the robust linear extrapolation model for the increase in renal tumours observed in male rats in the NCI study, the calculated unit lifetime risk for ingestion of 1 µg/L chloroform in drinking water is within the same order of magnitude as that estimated on the basis of the Jorgenson *et al.* study.[59]

It is not possible to assess, on the basis of available data, whether the kidney tumours in male rats observed in the NCI[57] and Jorgenson *et al.*[59] bioassays may be species- and sex-specific responses associated with the reabsorption of alpha-2-microglobulin; additional data on this aspect are desirable. It is of interest in this regard that the neoplasms of the kidney observed in the NTP bioassay for bromodichloromethane[64] were not similar to those observed for other hydrocarbons, for which tumours occurred principally in males and were associated with severe nephropathy and increased incidence of calcification and hyaline droplet formation.

Bromodichloromethane is the only other THM considered here that has been classified in Group II — probably carcinogenic to humans (sufficient evidence in animals; inadequate data in humans). To ensure that a recommended maximum concentration developed on

*Average adult body weight = 70 kg; average daily intake of drinking water = 1.5 L.

the basis of data for chloroform is sufficiently protective with respect to this compound, cancer risks have been estimated on the basis of the results of the only adequate carcinogenesis bioassay in F344/N rats, which was conducted by the NTP.[64] It should be noted, however, that the compound was administered by gavage in corn oil in this bioassay and that quantitative risks may be overestimated. Although there has been one carcinogenesis bioassay in which bromodichloromethane was administered in a more appropriate vehicle (i.e. drinking water),[63] it was considered inadequate for quantitative risk estimation, based on the limitations mentioned in the Health Effects section. Moreover, the increases in adenomas and adenocarcinomas in the kidney of male mice and in hepatocellular adenomas and carcinomas in female mice in the NTP bioassay have not been used for quantitative estimation of the cancer risks, as these increases were confined to one sex, and owing to the possible contribution of the corn oil vehicle to the induction of liver tumours in mice. Using the robust linear extrapolation model for the tumours that were significantly increased in F344/N rats in the NTP bioassay (intestinal adenomatous polyps and adenocarcinomas; renal tubular cell adenomas and adenocarcinomas), the calculated unit lifetime risks for ingestion of 1 µg/L bromodichloromethane in drinking water range from 3.36×10^{-8}* based on intestinal adenomatous polyps or adenocarcinomas [combined] in female rats) to 17.76×10^{-8} (based on intestinal adenomatous polyps or adenocarcinomas [combined] in male rats). The estimated ranges of concentrations corresponding to lifetime cancer risks of 10^{-5}, 10^{-6} and 10^{-7} for these tumour types based on the model described above are as follows:*

Lifetime risk	Concentrations in drinking water (µg/L)
10^{-5}	56 – 300
10^{-6}	5.6 – 30
10^{-7}	0.56 – 3.0

Chlorodibromomethane has been classified in Group IIIB — possibly carcinogenic to humans on the basis of limited evidence of carcinogenicity in animals (one species; equivocal evidence in one sex and limited evidence in the other) and inadequate data in humans. Similarly, bromoform has been classified in Group IIIB — possibly carcinogenic to humans on the basis of limited evidence in animals (one species; some evidence in one sex and clear evidence in the other sex) and inadequate data in humans.

*Average adult body weight = 70 kg; average daily intake of drinking water = 1.5 L.

Rationale

Because THMs are formed in drinking water primarily as a result of chlorination of organic matter present in raw water supplies, it is important to recognize the substantial benefits to health associated with disinfection by chlorination. The use of chlorine has virtually eliminated waterborne microbial diseases, because of its ability to kill or inactivate essentially all enteric pathogenic microorganisms, including viruses and bacteria from the human intestinal tract. Chlorine is the most convenient and easily controlled disinfectant; it is a strong oxidant for which a residual can be maintained in the distribution system to prevent bacterial recontamination.[16,17]

Because chloroform is classified in Group II (probably carcinogenic to humans), the MAC is derived based on consideration of the best available treatment technology and estimated lifetime cancer risk. Because the MAC must also be measurable by available analytical methods, the PQL is also taken into consideration in derivation of the MAC.

An interim maximum acceptable concentration (IMAC) of 0.1 mg/L (100 µg/L) for THMs, based on the risk associated with chloroform, the THM most often present and in the greatest concentration, was established, therefore, on the basis of the following considerations:

(1) The MAC is designated as interim until such time as the risks from other disinfection by-products are ascertained. The estimated maximum unit lifetime cancer risk associated with the ingestion of 1 µg/L chloroform in drinking water is 3.64×10^{-8} (based on renal tubular cell adenomas or adenocarcinomas [combined] in rats administered chloroform in drinking water). Therefore, the estimated lifetime risk associated with the ingestion of 100 µg/L chloroform (i.e., 3.64×10^{-6}) is within a range that is considered to be "essentially negligible."

(2) The PQL (based on the ability of laboratories to measure individual THMs within reasonable limits of precision and accuracy) is 1 to 2 µg/L.

(3) The IMAC must be measurable and achievable at reasonable cost. By optimum methods (i.e., improvement of specific conventional water treatment processes to remove organic compounds prior to disinfection and addition of such processes as carbon adsorption and preoxidation), total THM concentrations can be reduced to below 100 µg/L.

The IMAC is expressed as a running annual average based on quarterly samples. The frequency of sampling may be reduced where historical data indicate that maximum values will not exceed the IMAC. Samples should be representative of exposure; protocols should, therefore, specify inclusion of samples from the extremities of the distribution system.

It is not expected that all water supplies will be able to meet the revised THMs guideline immediately. When water systems are expanded or upgraded, every effort should be made not only to meet the revised guideline, but to reduce concentrations of THMs to as low a level as possible.

References

1. Statistics Canada. Unpublished data. Data disk "Canadian International Trade Classification" for 1986–1987, Import/Export Volumes (1987).

2. Keith, L.H. and Walters, D.B. (eds.). Compendium of safety data sheets for research and industrial chemicals. VCH Publishers, Deerfield Beach, FL (1985).

3. Stevens, A.A., Slocum, C.J., Seeger, D.R. and Robeck, G.G. Chlorination of organics in drinking water. J. Am. Water Works Assoc., 68: 615 (1976).

4. Amy, G.L., Chadik, P.A. and Chowdhury, Z.K. Developing models for predicting trihalomethane formation potential and kinetics. J. Am. Water Works Assoc., 79: 89 (1987).

5. Aizawa, T., Magara, Y. and Musashi, M. Effect of bromide ions on trihalomethane (THM) formation in water. Aqua, 3: 165 (1989).

6. Otson, R. Purgeable organics in Great Lakes raw and treated water. Int. J. Environ. Anal. Chem., 31: 41 (1987).

7. Otson, R., Williams, D.T., Bothwell, P.D. and Quon, T.K. Comparison of trihalomethane levels and other water quality parameters for three treatment plants on the Ottawa River. Environ. Sci. Technol., 15(9): 1075 (1981).

8. Otson, R., Williams, D.T. and Bothwell, P.D. Volatile organic compounds in water at thirty Canadian potable water treatment facilities. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 65(4): 1370 (1982).

9. Williams, D.T., Otson, R., Bothwell, P.D., Murphy, K.L. and Robertson, J.L. Trihalomethane levels in Canadian drinking water. Environ. Sci. Res., 16: 503 (1980).

10. Abdel-Rahman, M.S. The presence of trihalomethanes in soft drinks. J. Appl. Toxicol., 2(3): 165 (1982).

11. Wallace, L.A., Pellizzari, E., Hartwell, T., Rosenzweig, M., Erickson, M., Sparacino, C. and Zelon, H. Personal exposure to volatile organic compounds. I. Direct measurements in breathing-zone air, drinking water, food, and exhaled breath. Environ. Res., 35: 293 (1984).

12. Entz, R.C., Thomas, K.W. and Diachenko, G.W. Residues of volatile halocarbons in foods using headspace gas chromatography. J. Agric. Food Chem., 30: 846 (1982).

13. Ofstad, E.B., Drangsholt, H. and Carlberg, G.E. Analysis of volatile halogenated organic compounds in fish. Sci. Total Environ., 20: 205 (1981).

14. Environment Canada. Ambient air concentrations of volatile organic compounds in Toronto and Montreal. Unpublished report, Pollution Measurement Division (1986).

15. Jo, W.K., Weisel, C.P. and Lioy, P.J. Chloroform exposure and the health risk associated with multiple uses of chlorinated tap water. Risk Anal., 10(4): 581 (1990).

16. Orme, J., Mullin, C.S. and Ohanian, E.V. Regulatory effects on the practice of drinking water treatment. In: Water chlorination: chemistry, environmental impact and health effects. Vol. 6. R.L. Jolley, L.W. Condie, J.D. Johnson, S. Katz, R.A. Minear, J.S. Mattice and V.A. Jacobs (eds.). Lewis Publishers, Chelsea, MI (1990).

17. U.S. Environmental Protection Agency (Drinking Water Health Effects Task Force, Office of Drinking Water). Health effects of drinking water technologies. Chap. 3. Disinfection. Lewis Publishers, Chelsea, MI. p. 56 (1989).

18. Otson, R. and Chan, C. Sample handling and analysis for 51 volatile organics by an adapted purge and trap GC–MS technique. Int. J. Environ. Anal. Chem., 30: 275 (1987).

19. National Academy of Sciences. Drinking water and health. Disinfectants and disinfectant by-products. Vol. 7. National Academy Press, Washington, DC (1987).

20. American Water Works Association. Water quality and treatment. 4th edition. McGraw-Hill, New York, NY (1990).

21. Ahmed, A.E., Kubic, V.L. and Anders, M.W. Metabolism of haloforms to carbon monoxide. I. *In vitro* studies. Drug Metab. Dispos., 5(2): 198 (1977).

22. Anders, M.W., Stevens, J.L., Sprague, R.W., Shaath, Z. and Ahmed, A.E. Metabolism of haloforms to carbon monoxide. II. *In vivo* studies. Drug Metab. Dispos., 6(5): 556 (1978).

23. Stevens, J.L. and Anders, M.W. Metabolism of haloforms to carbon monoxide. III. Studies on the mechanism of the reaction. Biochem. Pharmacol., 28: 3189 (1979).

24. Stevens, J.L. and Anders, M.W. Metabolism of haloforms to carbon monoxide. IV. Studies on the reaction mechanism *in vivo*. Chem. Biol. Interact., 37: 365 (1981).

25. National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of tribromomethane (bromoform) (CAS No. 75-25-2) in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice (gavage studies). NTP TR 350. U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC (1989).

26. Mink, F.L., Brown, T.J. and Rickabaugh, J. Absorption, distribution, and excretion of ^{14}C-trihalomethanes in mice and rats. Bull. Environ. Contam. Toxicol., 37: 752 (1986).

27. Cresteil, T., Beaune, P., Leroux, J.P., Lange, M. and Mansuy, D. Biotransformation of chloroform by rat and human liver microsomes; *in vitro* effect on some enzyme activities and mechanism of irreversible binding to macromolecules. Chem. Biol. Interact., 24: 153 (1979).

28. Fry, B.J., Taylor, T. and Hathway, D.E. Pulmonary elimination of chloroform and its metabolite in man. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 196: 98 (1972).

29. Withey, J.R., Collins, B.T. and Collins, P.G. Effect of vehicle on the pharmacokinetics and uptake of four halogenated hydrocarbons from the gastrointestinal tract of the rat. J. Appl. Toxicol., 3: 249 (1983).

30. Carlo, G.L. and Mettlin, C.J. Cancer incidence and trihalomethane concentrations in a public drinking water system. Am. J. Public Health, 70(5): 523 (1980).

31. Cech, I., Holguin, A.H., Littell, A., Henry, J.P. and O'Connell, J. Health significance of chlorination byproducts in drinking water: the Houston experience. Int. J. Epidemiol., 16(2): 198 (1987).

32. Tuthill, R.W. and Moore, G.S. Drinking water chlorination: a practice unrelated to cancer mortality. J. Am. Water Works Assoc., 72: 570 (1980).

33. Isacson, P., Bean, J.A., Splinter, R., Olson, D.B. and Kohler, J. Drinking water and cancer incidence in Iowa. III. Association of cancer with indices of contamination. Am. J. Epidemiol., 121(6): 856 (1985).

34. Brenniman, G.R., Vasilomanolkis-Lagos, J., Amsel, J., Namekata, T. and Wolff, A.H. Case–control study of cancer deaths in Illinois communities served by chlorinated or non-chlorinated water. In: Water chlorination: environmental impact and health effects. Ann Arbor Science Publishers, Ann Arbor, MI. p. 1043 (1980).

35. Young, T.B., Kanarek, M.S. and Tsiatis, A.A. Epidemiologic study of drinking water chlorination and Wisconsin female cancer mortality. J. Natl. Cancer Inst., 67(6): 1191 (1981).

36. Kanarek, M.S. and Young, T.B. Drinking water treatment and risk of cancer death in Wisconsin. Environ. Health Perspect., 46: 179 (1982).

37. Gottlieb, M.S., Carr, J.K. and Morris, D.T. Cancer and drinking water in Louisiana: colon and rectum. Int. J. Epidemiol., 10(2): 117 (1981).

38. Gottlieb, M.S., Carr, J.K. and Clarkson, J.R. Drinking water and cancer in Louisiana. A retrospective mortality study. Am. J. Epidemiol., 116(4): 652 (1982).

39. Gottlieb, M.S. and Carr, J.K. Case–control cancer mortality study and chlorination of drinking water in Louisiana. Environ. Health Perspect., 46: 169 (1982).

40. Zierler, P.H.S., Feingold, L., Danley, R.A. and Craun, G. Bladder cancer in Massachusetts related to chlorinated and chloraminated drinking water: a case–control study. Arch. Environ. Health, 43(2): 195 (1988).

41. Lawrence, C.E., Taylor, P.R., Trock, B.J. and Reilly, A.A. Trihalomethanes in drinking water and human colorectal cancer. J. Natl. Cancer Inst. 72(3): 563 (1984).

42. Cragle, D.L., Shy, C.M., Struba, R.J. and Siff, E.J. A case–control study of colon cancer and water chlorination in North Carolina. In: Water chlorination: chemistry, environmental impact and health effects. Vol. 5. R.L. Jolley, R.J. Bull, W.P. Davis, S. Katz, M.H. Roberts and V.A. Jacobs (eds.). Lewis Publishers, Chelsea, MI. p. 153 (1985).

43. Cantor, K.P., Hoover, R., Hartge, P., Mason, T.J., Silverman, D.T. and Levin, L.I. Drinking water source and risk of bladder cancer: a case–control study. In: Water chlorination: chemistry, environmental impact and health effects. Vol. 5. R.L. Jolley, R.J. Bull, W.P. Davis, S. Katz, M.H. Roberts and V.A. Jacobs (eds.). Lewis Publishers, Chelsea, MI. p. 145 (1985).

44. Cantor, K.P., Hoover, R., Hartge, P., Mason, T.J., Silverman, D.T., Altman, K., Austin, D.F., Child, M.A., Key, C.R., Marrett, L.D., Myers, M.H., Narayana, A.S., Levin, L.I., Sullivan, J.W., Swanson, G.M., Thomas, D.B. and West, D.W. Bladder cancer, drinking water source and tap water consumption: a case–control study. J. Natl. Cancer Inst., 79(6): 1269 (1987).

45. Young, T.B., Wolf, D.A. and Kanarek, M.S. Case–control study of colon cancer and drinking water trihalomethanes in Wisconsin. Int. J. Epidemiol., 16(2): 190 (1987).

46. Wilkins, J.R. and Comstock, G.W. Source of drinking water at home and site-specific cancer incidence in Washington County, Maryland. Am. J. Epidemiol., 113(2): 178 (1981).

47. Murphy, P.A. Review of previous epidemiologic studies reporting associations between drinking water disinfection and cancer. Presented at the 6th Conference on Water Chlorination: Environmental Impact and Health Effects, Oak Ridge, TN (1987).

48. Craun, G.F. Surface water supplies and health. J. Am. Water Works Assoc., 80: 40 (1988).

49. Morris, R.D., Audet, A.-M., Angelillo, I.F., Chalmers, T.C. and Mosteller, F. Chlorination, chlorination by-products, and cancer: a meta-analysis. Am. J. Public Health, 82(7): 955 (1992).

50. Bove, F.J., Fulcomer, M.C., Klotz, J.B., Esmart, J., Dufficy, E.M. and Zagraniski, R.T. Population-based surveillance and etiological research of adverse reproductive outcomes and toxic wastes. Report on Phase IV-A: Public drinking water contamination and birthweight, fetal deaths, and birth defects — A cross-sectional study. Unpublished report, New Jersey Department of Health, April (1992).

51. Bove, F.J., Fulcomer, M.C., Klotz, J.B., Esmart, J., Dufficy, E.M. and Zagraniski, R.T. Population-based surveillance and etiological research of adverse reproductive outcomes and toxic wastes. Report on Phase IV-B: Public drinking water contamination and birthweight, and selected birth defects — A case–control study. Unpublished report, New Jersey Department of Health, May (1992).

52. Chu, I., Secours, V., Marino, I. and Villeneuve, D.C. The acute toxicity of four trihalomethanes in male and female rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 52: 351 (1980).

53. Chu, I., Villeneuve, D.C., Secours, V.E., Becking, G.C. and Valli, V.E. Trihalomethanes: II. Reversibility of toxicological changes produced by chloroform, bromo-dichloromethane, chlorodibromo-methane and bromoform in rats. J. Environ. Sci. Health, B17(3): 225 (1982).

54. Chu, I., Villeneuve, D.C., Secours, V.E., Becking, G.C. and Valli, V.E. Trihalomethanes: I. Toxicity of trihalomethanes: The acute and subacute toxicity of chloroform, bromodichloromethane, chlorodibromomethane and bromoform in rats. J. Environ. Sci. Health, B17(3): 205 (1982).

55. Munson, A.E., Sain, L.E., Sanders, V.M., Kauffmann, B.M., White, K.L., Jr., Page, D.G., Barnes, D.W. and Borzellecal, F. Toxicology of organic drinking water contaminants: trichloro-methane, bromodichloromethane, dibromochloromethane, and tribromomethane. Environ. Health Perspect., 46: 117 (1982).

56. Bull, R.J., Brown, J.M., Meierhenry, E.A., Jorgenson, T.A., Robinson, M. and Stober, J.A. Enhancement of the hepatotoxicity of chloroform in B6C3F$_1$ mice by corn oil: implications for chloroform carcinogenesis. Environ. Health Perspect., 69: 49 (1986).

57. National Cancer Institute. Carcinogenesis bioassay of chloroform. Carcinogen Bioassay and Program Resources Branch, Bethesda, MD, March (1976).

58. Reuber, M.D. Carcinogenicity of chloroform. Environ. Health Perspect., 31: 171 (1979).

59. Jorgenson, T.A., Meierhenry, E.F., Rushbrook, C.J., Bull, R.J. and Robinson, M. Carcinogenicity of chloroform in drinking water to male Osborne-Mendel rats and female B6C3F$_1$ mice. Fundam. Appl. Toxicol., 5: 760 (1985).

60. Roe, F.J.C., Palmer, A.K., Worden, A.N. and van Abbe, N.J. Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. I. Long-term studies in mice. J. Environ. Pathol. Toxicol., 2: 799 (1979).

61. Klaunig, J.E., Ruch, R.J. and Pereira, M.A. Carcinogenicity of chlorinated methane and ethane compounds administered in drinking water to mice. Environ. Health Perspect., 69: 89 (1986).

62. Deml, E. and Oesterle, D. Dose-dependent promoting activity of chloroform in rat liver foci bioassay. Cancer Lett., 29: 59 (1985).

63. Tumasonis, C.F., McMartin, D.N. and Bush, B. Lifetime toxicity of chloroform and bromodichloromethane when administered over a lifetime in rats. Ecotoxicol. Environ. Saf., 9: 233 (1985).

64. National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of bromodichloromethane (CAS No. 75-27-4) in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice (gavage studies). NTP TR 321, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC (1987).

65. Charbonneau, M., Strasser, J., Jr., Lock, E.A., Turner, M.J., Jr. and Swenberg, J.A. Involvement of reversible binding to alpha-2-microglobulin in 1,4-dichlorobenzene-induced nephrotoxicity. Toxicol. Appl. Pharmacol., 99: 122 (1989).

66. National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of chlorodibromomethane (CAS No. 124-48-1) in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice (gavage studies). NTP TR 282, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC (1985).

67. Rosenthal, S.L. A review of mutagenicity of chloroform. Environ. Mol. Mutagen., 10: 211 (1987).

68. Varma, M.M., Ampy, F.R., Verma, K. and Talbot, W.W. *In vitro* mutagenicity of water contaminants in complex mixtures. J. Appl. Toxicol., 8(4): 243 (1988).

69. Morimoto, K. and Koizumi, A. Trihalomethanes induce sister chromatid exchanges in human lymphocytes *in vitro* and mouse bone marrow cells *in vivo*. Environ. Res., 32: 72 (1983).

70. Thompson, D.J., Warner, S.D. and Robinson, V.B. Teratology studies of orally administered chloroform in the rat and rabbit. Toxicol. Appl. Pharmacol., 29: 348 (1974).

71. Ruddick, J.A., Villeneuve, D.C., Chu, I. and Valli, V.E. A teratological assessment of four trihalomethanes in the rat. J. Environ. Sci. Health, B18(3): 333 (1983).

72. Burkhalter, J.E. and Balster, R.L. Behavioral teratology evaluation of trichloromethane in mice. Neurobehav. Toxicol., 1: 199 (1979).

73. Krasner, S.W., McGuire, M.J., Jacangelo, J.G., Papnia, N.L., Reagan, K.M. and Aieta, E.M. The occurrence of disinfection by-products in US drinking water. J. Am. Water Works Assoc., 81: 41 (1989).

Avril 1993
(révisé en juillet 1993)

Les trihalométhanes

Recommandation

La concentration maximale acceptable provisoire (CMAP) de trihalométhanes (THM) totaux dans l'eau potable, exprimée sous forme de moyenne courante annuelle d'échantillons trimestriels, est de 0,1 mg/L (100 µg/L). Cette CMAP est basée sur le risque associé à la présence de chloroforme, le THM que l'on retrouve le plus fréquemment dans l'eau potable et qui s'y trouve généralement à des concentrations plus élevées. Cette recommandation est établie à titre provisoire, dans l'attente de la détermination du risque posé par d'autres sous-produits de désinfection.

On ne s'attend pas à ce que tous les systèmes d'approvisionnement en eau potable soient en mesure de se conformer immédiatement à cette recommandation révisée concernant les THM. Toutefois, lors de travaux d'agrandissement ou de réfection, tout devrait être mis en œuvre non seulement pour que cette recommandation soit respectée, mais aussi pour que les concentrations de THM soient réduites à un niveau aussi bas que possible. La méthode idéale pour limiter la production de sous-produits de la désinfection demeure l'élimination des précurseurs; cependant, la méthode de contrôle choisie **ne doit pas** *compromettre l'efficacité de la désinfection de l'eau.*

Propriétés physico-chimiques, utilisations et sources de contamination

Les trihalométhanes (THM) sont des composés formés d'un seul atome de carbone lié à des halogènes, de formule générale CHX_3, où X peut être soit du fluor, du chlore, du brome ou de l'iode, soit une combinaison de ces éléments. Les trihalométhanes se forment dans l'eau potable principalement par chloration de la matière organique naturellement présente dans les sources d'eau brute. Les trihalométhanes que l'on trouve le plus fréquemment dans l'eau potable sont le chloroforme ($CHCl_3$), le bromodichlorométhane ($CHBrCl_2$), le chlorodibromométhane ($CHClBr_2$) et le bromoforme ($CHBr_3$). Seuls les renseignements pertinents sur ces composés serviront à établir des recommandations concernant les trihalométhanes dans l'eau potable.

Les quatre composés étudiés ici existent à l'état liquide à la température ambiante. Ils sont relativement à extrêmement volatils, la tension de vapeur à 25 °C variant de 0,80 kPa pour le bromoforme à 23,33 kPa pour le chloroforme. Les THM ne sont que très faiblement hydrosolubles, leur solubilité étant inférieure à 1 mg/mL à 25 °C. Les coefficients de partage octanol-eau varient entre 1,97 (chloroforme) et 2,38 (bromoforme). Tous ces produits se décomposent en présence de l'air ou de la lumière.

Le chloroforme, qui est le trihalométhane détecté le plus fréquemment et le plus abondamment dans l'eau potable, est le seul THM produit commercialement au Canada. Toutefois, il n'existe pas de données sur les volumes de production et de consommation. En 1987, le Canada a importé 2 712 tonnes métriques de chloroforme; cet élément est employé dans la fabrication d'autres produits chimiques ou est utilisé à titre de solvant et d'agent de dégraissage.[1] Le bromodichlorométhane est employé dans la synthèse de produits chimiques et comme solvant, alors que le chlorodibromométhane est un intermédiaire dans la fabrication de produits réfrigérants, de pesticides, d'agents propulseurs et d'autres composés chimiques organiques.[2] Le bromoforme, quant à lui, entre dans la synthèse de produits pharmaceutiques, est utilisé à titre de solvant et trouve des applications en aéronautique et en construction navale. Les trihalométhanes sont libérés directement dans l'environnement à partir de sources industrielles ou indirectement dans l'eau potable chlorée, les eaux usées municipales et les eaux de refroidissement.

Exposition

Les trihalométhanes se forment principalement par réaction du chlore ou du brome avec des composés organiques naturellement présents dans l'eau selon le mécanisme «classique» d'haloformation.[3] Le taux et le degré de formation des THM augmentent en fonction des concentrations de chlore et d'acide humique, de la température, du pH et de la concentration des ions bromure.[3,4] En présence de bromures, la formation de

THM bromés est préférentielle et les concentrations de *chloroforme diminuent proportionnellement.*[5] *Le site de* chloration peut également avoir un effet important sur la production de THM. Les concentrations de trihalométhanes dans l'eau potable varient de façon saisonnière, les valeurs les plus faibles étant observées pendant les mois d'hiver.[6-9]

Au cours de l'hiver 1976-1977, on a réalisé une étude nationale sur l'approvisionnement en eau potable de 70 collectivités regroupant 38 pour cent de la population canadienne. On a mesuré, au moyen de la technique d'extraction par gaz, les concentrations de chloroforme dans l'eau traitée prélevée dans le réseau de distribution à 0,8 km de l'usine de traitement. On a obtenu une concentration moyenne de 22,7 µg/L (étendue de 0 à 121 µg/L). Les concentrations moyennes des autres trihalométhanes étaient beaucoup plus faibles, soit de 2,9 µg/L (étendue de 0 à 33 µg/L) pour le bromodichlorométhane, de 0,4 µg/L (étendue de 0 à 6,2 µg/L) pour le chlorodibromométhane et de 0,1 µg/L (étendue de 0 à 1,0 µg/L) pour le bromoforme. Mesurées par la technique d'injection directe en milieu aqueux, les concentrations moyennes de la plupart des trihalométhanes ont été supérieures : 30,8 µg/L (étendue de 0 à 150 µg/L) pour le chloroforme, 3,1 µg/L (étendue de 0 à 44 µg/L) pour le bromodichlorométhane et 0,4 µg/L (étendue de 0 à 7 µg/L) pour le chlorodibromométhane.[9] À Ottawa, où plusieurs échantillons ont été prélevés au cours d'une période d'un an, les concentrations de chloroforme, mesurées par les méthodes d'extraction par gaz et d'injection directe en milieu aqueux, ont été de 2 à 10 fois environ plus élevées en été qu'en hiver.[9]

Les concentrations de THM dans les approvisionnements en eau potable ont également été déterminées dans un grand nombre d'endroits dans différentes provinces du Canada. Toutefois, les méthodes d'échantillonnage et d'analyse varient considérablement et sont souvent insuffisamment décrites dans les rapports produits par les provinces.

À partir des données fournies par les provinces et par l'étude nationale de 1976-1977, il est possible de conclure que la concentration annuelle moyenne de chloroforme dans les approvisionnements en eau potable du Canada, mesurée au moyen de la méthode d'analyse la plus appropriée (purge et piégeage), est généralement inférieure à 50 µg/L, mais certaines mesures individuelles peuvent atteindre plusieurs centaines de microgrammes par litre. La concentration annuelle moyenne de bromodichlorométhane et de chlorodibromométhane est habituellement inférieure à 10 µg/L, certaines mesures individuelles atteignant 50 µg/L ou un peu plus. Quant au bromoforme, la concentration annuelle moyenne est habituellement inférieure à la limite de détection, soit environ 0,1 µg/L, certaines mesures individuelles atteignant presque 10 µg/L. Enfin, pour ce qui est des trihalométhanes totaux, la *concentration annuelle moyenne* est habituellement inférieure à 60 µg/L, certaines mesures individuelles atteignant plusieurs centaines de microgrammes par litre.

On n'a pas trouvé d'information sur les concentrations de THM dans les produits alimentaires canadiens, bien que des données pertinentes existent pour d'autres endroits dans le monde. Ainsi, au New Jersey, la concentration de THM totaux dans six boissons gazeuses différentes, avec cola et sans cola (5 échantillons de chacune des boissons), se situait entre 3,2 et 44,8 µg/L.[10] Les concentrations moyennes du chloroforme et du bromodichlorométhane dans des boissons gazeuses américaines non précisées ont été de 32 et 1,0 µg/L respectivement.[11] De plus, la concentration de chloroforme est environ 10 fois plus élevée dans les boissons gazeuses avec cola que dans celles ne contenant pas de cola, même si la source d'eau potable est semblable.[10-12] On a supposé que ces résultats pouvaient être attribuables à la méthode d'extraction du cola ou à la présence de caramel dans les boissons gazeuses de ce type.

On a détecté des concentrations maximales de 2 200 µg/kg de chloroforme et 3 µg/kg de bromodichlorométhane dans les tissus adipeux de neuf espèces de poisson provenant de six zones de la côte norvégienne polluées principalement par des effluents d'usines de pâtes et papiers, mais aussi par le ruissellement provenant de terres agricoles, par les effluents d'usines de produits chimiques et par ceux d'autres industries. Le bromoforme et le chlorodibromométhane n'ont été détectés que dans un seul échantillon à des concentrations respectives de 115 et 9 µg/L.[13] Aux États-Unis, aucune trace de bromoforme ni de chlorodibromométhane n'a été décelée dans des échantillons composites de viande, poisson et volaille (limites de dosage de 18 et 4,5 ng/g, respectivement) ou dans des échantillons composites d'huile et de graisse (limites de dosage de 28 et 8,3 ng/g, respectivement) provenant de 39 aliments différents.[12] Dans les composites de produits laitiers, les concentrations de chloroforme et de bromodichlorométhane ont été respectivement de 17 et 1,2 µg/L.

À Montréal et Toronto, l'air échantillonné sur une période d'un an débutant en 1984 contenait du chloroforme à une concentration moyenne de 0,3 µg/m^3. Les concentrations maximales relevées ont été de 0,4 µg/m^3 (49 échantillons) à Montréal et de 0,8 µg/m^3 (105 échantillons) à Toronto. Il ne semble pas que les sources locales de contaminants aient eu un effet notable sur les concentrations présentes dans l'air. L'air de Toronto (54 échantillons) contenait également du bromoforme à une concentration maximale de 0,1 µg/m^3.[14]

La plupart des données limitées qui existent indiquent que les principales sources d'absorption ou d'ingestion de THM sont l'eau potable et les boissons fabriquées avec de l'eau traitée. À cause de la grande volatilité du chloroforme, il existe également, à domicile, une possibilité d'exposition à ce produit libéré dans l'air à partir de l'eau du robinet. Selon une étude récente, une douche de 10 minutes peut entraîner des expositions au chloroforme (par voie dermique et par inhalation) plus importantes que celles notées par ingestion.[15] Autrefois, le chloroforme était présent dans les dentifrices, les liniments et les antitussifs où il constituait une source de risque pour les Canadiens, mais son utilisation dans la fabrication de ces produits est maintenant interdite en vertu de la Loi sur les produits dangereux.

Méthodes d'analyse et techniques de traitement

Comme on l'a mentionné ci-dessus, les trihalométhanes se forment dans l'eau potable surtout par chloration de la matière organique présente dans les sources d'eau brute. Il importe donc, lorsqu'on évalue les risques liés à l'ingestion de THM présents dans l'eau potable, de tenir compte du fait que la désinfection de l'eau par chloration comporte des avantages considérables pour la santé. Le chlore a virtuellement éliminé les maladies microbiennes transmises par l'eau du fait qu'il peut détruire ou inactiver presque tous les microorganismes entéropathogènes, y compris les bactéries et virus intestinaux d'origine humaine. De plus, le chlore est le désinfectant le plus facile à utiliser et à surveiller; oxydant puissant, il peut à l'état résiduel dans le réseau de distribution empêcher la recontamination bactérienne.[16,17]

La concentration des trihalométhanes totaux dans des échantillons d'eau potable peut être déterminée au moyen de la chromatographie en phase gazeuse par injection directe en milieu aqueux avec un mode de détection approprié. Cependant, la méthode jugée préférable consiste à doser les THM individuels au moyen de la méthode d'extraction par purge et piégeage, suivie d'une analyse par chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrométrie de masse. Les concentrations mesurées par purge et piégeage sont souvent notablement inférieures à celles des THM totaux mesurées par injection directe en milieu aqueux. Le seuil pratique d'évaluation quantitative des THM (fondé sur la capacité des laboratoires à les doser avec une précision suffisante) avec la méthode de purge et piégeage est de 1 à 2 µg/L.[18]

Les techniques traditionnelles de traitement de l'eau potable pour réduire les concentrations de trihalométhanes comprennent l'optimisation de l'élimination des précurseurs au moyen de traitements usuels, telles la coagulation et la sédimentation, le recours à d'autres sources d'alimentation en eau, la modification des pratiques de préchloration et le déplacement des sites de chloration. L'expérience acquise au Canada avec ces méthodes de traitement laisse croire qu'il est possible de réduire à moins de 100 µg/L les concentrations annuelles moyennes de THM totaux produits au cours du traitement d'eaux très troubles.

Il est également possible de réduire de façon importante la formation de THM totaux par l'emploi d'autres désinfectants comme la chloramine et l'ozone. La chloramine est un désinfectant beaucoup moins puissant que le chlore et n'est pas recommandée à titre de désinfectant primaire, surtout lorsqu'il existe des possibilités de contamination par des virus ou des parasites enkystés.[19] En outre, bien que la chloramine ne contribue pas à la formation de concentrations appréciables de THM, elle peut, tout comme le chlore, produire des substitutions halogéniques et former des composés organiques, produisant ainsi des quantités importantes d'halogènes organiques totaux. On sait peu de choses sur ces résidus oxydants. Enfin, on n'a pas encore déterminé la nature et la toxicité des produits formés à partir des fractions organiques des précurseurs et, en particulier, de la portion chloramine organique du chlore résiduel.

L'ozone a également été utilisé à titre de désinfectant primaire dans des usines de traitement de certaines régions du Canada et de l'Europe. Bien qu'il s'agisse d'un excellent désinfectant (on doit toutefois lui adjoindre un désinfectant secondaire afin de maintenir un résiduel dans le réseau de distribution) qui ne forme pas de sous-produits chlorés, on connaît mal la nature et la toxicité des sous-produits résultant de l'ozonisation de produits organiques naturels. Toutefois, la National Academy of Sciences a conclu que les études reconnues incomplètes qui existent actuellement semblent indiquer que l'eau ozonisée est moins toxique que l'eau chlorée.[19]

À l'heure actuelle, on considère que la meilleure méthode pour réduire la concentration de THM dans l'eau potable consiste, d'une part, à améliorer certains procédés traditionnels de traitement des eaux afin d'éliminer les composés organiques avant l'étape de désinfection et, d'autre part, à ajouter d'autres procédés comme l'adsorption sur charbon actif et la préoxydation.[19] L'élimination initiale des précurseurs organiques exclut la nécessité de réduire le temps de contact, augmentant ainsi l'efficacité de la désinfection tout en réduisant au minimum la formation de sous-produits organiques chlorés. La filtration par les granules de charbon actif peut réduire le potentiel de formation de trihalométhanes; cette réduction est fonction du type et de la capacité d'adsorption de la matière organique en suspension dans l'eau ainsi que

des caractéristiques de conception et de fonctionnement des procédés utilisés (par exemple le temps de contact en fût vide et la profondeur du filtre).[20]

Effets sur la santé

Cinétique et métabolisme

Absorbés rapidement et efficacement après ingestion, les trihalométhanes sont métabolisés principalement en dioxyde ou en monoxyde de carbone avant d'être aussitôt exhalés. Puisqu'ils sont lipophiles, les THM s'accumulent principalement dans les tissus ayant une forte teneur en lipides, soit, par ordre décroissant, les tissus adipeux, le cerveau, les reins et le sang.

La dégradation *in vitro* et *in vivo* des haloformes passe par la formation de composés dihalocarbonyliques avant d'aboutir à la formation de monoxyde et de dioxyde de carbone. Ces réactions sont catalysées par le système des oxydases à fonction mixte hépatiques dépendantes du cytochrome P-450. Les produits de la dégradation du chloroforme, du bromodichlorométhane, du chlorodibromométhane et du bromoforme sont respectivement le dichlorocarbonyle (phosgène), le dichlorocarbonyle principalement, le chlorobromocarbonyle principalement et des intermédiaires du dibromocarbonyle.[21-24] Les halogènes de poids moléculaire élevé étant généralement de meilleur groupe partant, le taux de dégradation *in vitro* et *in vivo* de ces composés en monoxyde de carbone respecte généralement l'ordre des halogénures, à savoir, bromoforme >> chlorodibromométhane > bromodichlorométhane ≈ chloroforme. Par contre, le pouvoir cancérogène de ces composés pour le foie et les reins d'animaux de laboratoire suit l'ordre inverse. Des variations dans la durée de vie cellulaire des produits intermédiaires actifs expliqueraient ces résultats.[25]

Les données actuelles indiquent qu'il existe des différences marquées entre le rat et la souris en ce qui a trait à l'ampleur du métabolisme des THM.[26] Ainsi, huit heures après l'administration intragastrique de 150 mg/kg p.c. (rats) et 100 mg/kg p.c. (souris) de THM radiomarqués dans de l'huile de maïs, les rats et les souris avaient éliminé par les poumons respectivement de 4 à 18 % et de 40 à 81 % des THM sous forme de dioxyde de carbone. Au cours de la même expérience, les rats et les souris ont éliminé respectivement de 41 à 67 % et de 5 à 26 % du composé mère sous sa forme intacte. Des quantités équivalant à moins de 10 % du total des THM radiomarqués pour chacun de ces composés chimiques ont été détectées dans l'urine des deux espèces dans les 36 à 48 heures qui ont suivi l'exposition; la plus grande proportion excrétée dans l'urine chez les deux espèces était le chloroforme; suivaient, par ordre décroissant, le bromoforme, le bromodichlorométhane et le chlorodibromométhane. Les auteurs estiment que le métabolisme de ces composés chez la souris est de 4 à 9 fois plus grand que chez le rat. Cependant, il faut noter que les doses administrées étaient élevées et que le métabolisme chez les deux espèces est plus complet après l'administration de doses inférieures plus appropriées.

Les données limitées qui existent laissent supposer que le métabolisme du chloroforme est semblable chez l'humain et chez les rongeurs. Une comparaison des métabolites réactifs formés, mesurés par liaison avec un marqueur radioactif à partir de $[^{14}C]CHCl_3$ (de 0 à 10 mmoles) dans les microsomes hépatiques chez le rat et l'humain, a permis de conclure que ces deux espèces avaient un métabolisme similaire, quoique moins efficace chez l'humain.[27] Chez huit volontaires auxquels on a administré du chloroforme (500 mg dans de l'huile d'olive) sous forme de gélule, on a trouvé dans l'air expiré, huit heures après l'ingestion, des quantités maximales de 68,3 % et 50,6 % de la dose initiale sous forme de chloroforme et de CO_2, respectivement.[19,28] On a constaté une relation inverse entre la teneur en chloroforme du tissu adipeux et l'élimination de ce produit par les poumons.[28]

Les données actuelles indiquent également que le véhicule d'administration du chloroforme modifie la biodisponibilité de ce dernier. D'après l'aire sous la courbe de la concentration sanguine en fonction du temps (5 heures), l'absorption de chloroforme chez des rats Wistar appariés après l'administration en solution aqueuse par intubation intragastrique de 75 mg/kg p.c. s'est avérée 8,7 fois plus élevée qu'avec une dose identique administrée dans de l'huile de maïs.[29] Cependant, le temps moyen pour obtenir les concentrations sanguines maximales (concentration moyenne de 39,3 µg/L pour l'eau et de 5,9 µg/L pour l'huile) a été semblable pour les deux véhicules d'administration utilisés.

Effets chez l'humain

Plusieurs études épidémiologiques écologiques (corrélatives) ont fait ressortir des liens entre l'ingestion d'eau de surface ou souterraine chlorée et divers cancers, dont les cancers de l'œsophage, du pancréas, des voies urinaires (femmes de race blanche), de l'estomac et du rectum (hommes).[30-32] De façon générale, on n'a pas observé de relation entre les cancers de divers organes et les concentrations de THM dans l'eau potable, sauf pour une augmentation notable de l'incidence du cancer du pancréas chez les hommes de race blanche,[30] du cancer du rectum chez les hommes seulement[32] et du cancer de l'estomac chez les deux sexes.[32] Toutefois, la relation entre les cancers de l'estomac et du rectum et les concentrations de THM observées par Tuthill et Moore disparaissait si l'on tenait

compte de la migration.[32] En outre, les résultats d'une étude corrélative réalisée en Iowa indiquent que des paramètres de qualité de l'eau autres que les THM peuvent être reliés au cancer. Ainsi, quel que soit le degré de chloration, on a observé des corrélations statistiquement significatives entre le nickel dans des eaux souterraines non chlorées et les cancers de la rate et du poumon ainsi qu'entre le 1,2-dichloroéthane et les cancers du côlon et du rectum. Ces paramètres ne sont peut-être pas en soi des agents causals, mais plutôt des indicateurs d'une contamination d'origine extérieure.[33]

Par conséquent, bien que des études corrélatives réalisées jusqu'à maintenant aient montré qu'il existe des relations entre l'exposition aux THM dans l'eau potable et l'apparition de divers cancers à plusieurs sites, ces relations n'ont pas été observées de façon constante. De plus, l'absence de données sur l'exposition individuelle dans les études écologiques et l'incapacité qui en résulte de procéder rigoureusement aux ajustements nécessaires pour tenir compte des facteurs de confusion et de la mobilité de la population limitent l'utilité des études écologiques pour l'évaluation des relations de cause à effet.

Au cours d'études de cas-témoins intrinsèquement plus délicates fondées sur la mortalité et ne comportant pas d'entrevues, on a pu établir des liens entre l'ingestion d'eau potable chlorée et le cancer de plusieurs sièges spécifiques, y compris le côlon,[34-36] le rectum,[34,37-39] le sein,[37-39] le poumon chez les hommes de race blanche,[37,38] le cerveau[35-39] et la vessie.[40] Toutefois, ces corrélations n'ont généralement pas été observées de façon constante chez divers sous-groupes de population en fonction du degré d'urbanisation[34] et l'on n'a pas observé de relation exposition-réaction.[35,36] En outre, dans plusieurs de ces études, on n'a pas évalué la mobilité de la population[34-36] et plusieurs cancers, notamment ceux du sein, du poumon et du cerveau, pouvaient être attribués à des facteurs de confusion, telles la taille de la famille (cancer du sein) et l'exposition professionnelle (cancers du cerveau et du poumon).[35-39] Au cours d'une étude d'envergure restreinte (395 cas), mais bien exécutée, on a noté sur une période de 20 ans avant décès la source d'eau potable et la méthode de traitement de l'eau, au travail comme à la maison, pour les cas et les témoins. On s'est ensuite servi des résultats d'études antérieures sur les THM pour construire un modèle de l'exposition cumulée au chloroforme. On n'a pas observé de relation entre les cancers du côlon et du rectum et l'exposition cumulée après vérification par régression logistique du type moyen de source d'eau, de la densité de la population, de l'état civil, de l'âge ou de l'année du décès.[41]

Au cours des études épidémiologiques ayant jusqu'à maintenant les protocoles expérimentaux les plus délicats (cas-témoins reposant sur des entrevues individuelles), on a pu établir des relations entre l'ingestion d'eau potable chlorée et l'incidence de cancer du côlon chez les plus de 60 ans[42] et de cancer de la vessie chez les non-fumeurs.[43,44] Dans la première étude, aucun modèle d'exposition n'a été proposé. Par contre, l'étude de Cantor et de ses collaborateurs,[43] qui regroupait 1 244 cas et 2 500 témoins n'ayant jamais été exposés dans leur travail à des risques élevés de cancer de la vessie et dont on connaissait de façon détaillée la mobilité géographique, la source d'eau potable (souterraine non chlorée ou de surface chlorée pendant la moitié de leur vie) et les facteurs possibles de confusion, a mis en évidence une association positive entre le risque de cancer de la vessie, le degré de consommation d'eau traitée et la durée de l'exposition, particulièrement chez les sujets ayant vécu longtemps dans des collectivités alimentées par de l'eau de surface chlorée.[19] Parmi les non-fumeurs, on a observé une relation entre la consommation d'eau et le risque relatif; le risque relatif chez les plus de 60 ans ayant fait une consommation d'eau de surface supérieure à la médiane, comparativement aux personnes ayant consommé de l'eau souterraine pendant toute leur vie, était de 2,3.

Cependant, une des études épidémiologiques parmi les plus exhaustives, quoique d'envergure restreinte, sur le lien possible entre l'exposition aux THM dans l'eau potable et le cancer n'a indiqué aucune augmentation cohérente du risque lié aux THM.[45] Cette étude a porté sur 347 personnes atteintes du cancer du côlon, relevées par le Wisconsin Cancer Reporting System, et deux groupes témoins comprenant chacun environ 600 personnes. Un questionnaire, qui n'a cependant été rempli que par environ 65 pour cent des sujets, a permis d'obtenir les renseignements suivants : antécédents sur le lieu de résidence et les sources d'eau potable, régime alimentaire, antécédents médicaux et professionnels, classe sociale et autres facteurs liés au mode de vie. On a également pu obtenir des données historiques très complètes sur la source d'eau alimentant la collectivité, sur le traitement appliqué à cette eau et sur la quantité d'eau consommée quotidiennement par chacun des sujets. En se servant de ces données et de celles qui proviennent d'un relevé récent des concentrations de THM, on a estimé les concentrations particulières de THM par période pour toute la durée de l'étude. On a ainsi estimé les risques liés aux THM par tranches de 10 ans sur une période pouvant remonter jusqu'à 50 ans avant l'établissement d'un diagnostic de cancer.

Il est particulièrement intéressant d'examiner ces résultats négatifs à la lumière de résultats contraires d'une étude cas-témoins antérieure qui a été réalisée dans le Wisconsin par les mêmes chercheurs et qui fait état d'association positive entre le cancer du côlon et les sources d'eau contaminées par le ruissellement provenant des terres agricoles.[35] Ces résultats

contradictoires peuvent s'expliquer par l'introduction de données sur la mobilité résidentielle dans l'étude la plus récente.

La seule étude prospective (cohorte historique) réalisée jusqu'à maintenant a montré l'existence d'une augmentation statistiquement non significative de l'incidence du cancer du foie (femmes) et de la vessie (hommes) au sein d'une population consommant de l'eau de surface chlorée (n = 23 727) par rapport à une population consommant de l'eau souterraine non chlorée (n = 4 842). Les résultats de cette étude américaine (Washington County, Maryland) tiennent compte de l'âge, des facteurs socio-économiques et des antécédents de tabagisme.[46] Les actes de l'état civil ainsi que les données d'un recensement non officiel ont servi à calculer les taux d'incidence du cancer selon le siège de la tumeur et le sexe dans la population du comté. Dans une étude complémentaire sur la mortalité, on a observé un accroissement de décès par cancer du foie, du rein, du sein et de la vessie dans la population consommant de l'eau de surface chlorée par rapport à la cohorte consommant de l'eau souterraine non chlorée; cependant, seul le risque relatif de cancer du sein s'est avéré statistiquement significatif. Il faut toutefois prendre note que, malgré l'effectif relativement grand (23 727) de la cohorte des consommateurs d'eau de surface chlorée, le nombre total de cas de cancer survenus dans cette population pendant la période de suivi passablement courte (de 1963 à 1975) a été relativement faible (soit 138 cas de cancer du foie, du rein ou de la vessie). On a noté une augmentation statistiquement significative de l'incidence du cancer de la vessie chez des hommes ayant vécu pendant au moins 12 ans dans la résidence qu'ils occupaient en 1963.

Une méta-analyse des études épidémiologiques publiées entre 1966 et 1991[47] fait état d'une association faiblement positive entre l'incidence de cancers de la vessie et du rectum et l'ingestion d'eau potable chlorée. Il faut noter que cette étude n'établit pas de lien causal entre l'ingestion de l'eau potable chlorée et les cas de cancer mentionnés.

On constate donc que plusieurs études épidémiologiques ont établi des corrélations entre des nombres élevés de cancers particuliers et le degré de chloration de l'eau potable ou les concentrations de trihalométhanes qu'on y trouve. Cependant, en raison des difficultés liées au contrôle des facteurs de confusion possibles, tels que la migration de la population, et au manque de cohérence des résultats publiés, il est difficile de tirer des conclusions significatives en ce qui a trait à la causalité.

Toutefois, les données dont on dispose satisfont, du moins partiellement, à plusieurs des critères relatifs à la causalité normalement utilisés dans le cas d'associations observées au cours d'études épidémiologiques. Ces critères sont :

(1) *La cohérence.* Les données épidémiologiques actuellement disponibles sur le lien entre la consommation d'eau potable chlorée et le cancer ne sont pas toujours cohérentes. Par exemple, les résultats d'une étude cas-témoins exhaustive, mais de faible envergure, réalisée au Wisconsin,[45] n'ont pas confirmé les résultats positifs obtenus au cours d'une étude antérieure similaire, mais moins exhaustive.[35] Il existe cependant une certaine cohérence entre les résultats des études les plus importantes et les plus sensibles réalisées à ce jour : toutes soulignent une augmentation du risque de cancer du côlon ou de la vessie en fonction de la consommation d'eau potable chlorée, notamment chez les grands consommateurs d'eau ou chez ceux qui ont été exposés longtemps.[42-44,46] De plus, la grande variété des sous-produits de la chloration de l'eau potable, qui diffèrent d'une source d'eau à l'autre selon des facteurs tels que le pH et la teneur en brome, peut expliquer pourquoi il n'est peut-être pas surprenant que les résultats des études épidémiologiques actuelles ne soient pas entièrement cohérents.

(2) *La relation exposition-réaction.* Jusqu'à maintenant, aucune des études épidémiologiques n'a pu déterminer les concentrations réelles de THM ou d'autres contaminants possiblement cancérogènes au cours de la période d'exposition. En raison des importantes variations journalières et saisonnières des concentrations de THM, il n'est possible d'obtenir qu'une approximation grossière de l'exposition antérieure à partir de calculs ne reposant que sur un petit nombre de données récentes. Cependant, à la suite d'une des études les plus importantes et les plus averties réalisées à ce jour, on a pu établir des liens entre le cancer de la vessie et le degré de consommation ainsi que la durée d'exposition .

(3) *La force.* L'association entre les cancers du côlon et de la vessie et la consommation d'eau potable varie de faible à modérée.[48,49]

(4) *La spécificité.* Les données provenant des études les plus importantes et les plus sensibles réalisées à ce jour indiquent que les associations les plus probables entre la consommation d'eau potable chlorée et le cancer s'appliquent uniquement aux cancers de la vessie et du côlon.

(5) *La relation temporelle.* Les études les plus importantes et les plus sensibles ont révélé que les associations se limitaient aux personnes de plus de 60 ans[42] ou aux personnes exposées le plus longtemps.[43]

(6) *La vraisemblance et l'appui de données expérimentales.* L'observation d'une association entre la consommation d'eau potable chlorée et l'augmentation du risque de cancer est vraisemblable, si l'on se fie aux résultats positifs obtenus pour plusieurs THM au cours

de dosages biologiques relatifs au pouvoir cancérogène réalisés sur des espèces animales.

Par conséquent, les données dont on dispose sont au moins en accord avec l'hypothèse que la consommation d'eau potable chlorée, sinon de THM en particulier, peut être un agent causal des cancers de la vessie et du côlon.

On a récemment publié les résultats préliminaires de deux études réalisées au New Jersey sur deux échantillons importants de population, soit une étude en coupe[50] et une étude cas-témoin.[51] Dans la première, on a constaté un lien entre les concentrations élevées de THM totaux (définies comme >80 ppb dans l'une des études et >75 ppb dans l'autre) dans l'eau potable et l'augmentation statistiquement significative (de deux à trois fois) d'atteintes au système nerveux central, plus précisément au tube neural. Quoique l'on ait aussi constaté les mêmes effets dans l'étude cas-témoins, le nombre limité des cas considérés explique probablement le caractère variable des résultats observés (y compris, dans certains cas, l'absence de signification statistique) ainsi que l'absence de lien dose-réaction. Dans l'étude en coupe, on a noté un lien entre les niveaux de THM supérieurs à 80 ppb et la diminution du poids à la naissance (réduit par rapport au temps de gestation); mais ce lien n'était ni fonction des doses ni observé dans l'étude cas-témoins en raison du nombre restreint des sujets observés et de la signification statistique de ce facteur. On remarquera qu'il s'agit là d'études préliminaires qui n'ont encore été ni évaluées par des pairs ni publiées.

Études toxicologiques

La toxicité aiguë du chloroforme se traduit par la dépression du système nerveux central et par des manifestations cardiaques. Chez le rat, les signes cliniques d'intoxication aiguë sont semblables pour tous les trihalométhanes : horripilation, sédation, flaccidité musculaire, ataxie, prostration.[49] Les doses létales médianes (DL_{50}) pour le chloroforme, le bromodichlorométhane, le chlorodibromométhane et le bromoforme sont respectivement de 908, 916, 1 186 et 1 388 mg/kg p.c. chez le rat mâle et de 1 117, 969, 848 et 1 147 mg/kg p.c. chez le rat femelle. Les survivants présentent divers signes : consommation alimentaire réduite, retard de la croissance, augmentation du poids du foie et des reins, manifestations hématologiques et biochimiques touchant le foie et les reins accompagnées de modifications histologiques.[52]

Contrairement à l'intoxication aiguë qui affecte le foie et les reins, l'administration de doses subaiguës de THM, au cours d'une étude réalisée par les mêmes chercheurs,[53,54] s'est répercutée sur le foie et la thyroïde. Cette étude a porté sur 20 rats mâles et femelles (lignée non précisée) exposés au chloroforme, au bromodichlorométhane, au chlorodibromométhane ou au bromoforme à raison de 5, 50, 500 ou 2 500 mg par litre d'eau potable pendant une période de 90 jours; selon les estimations, les doses administrées se situaient respectivement entre 0,11 et 0,17, 1,2 et 1,6, 8,9 et 14 et 29 et 55 mg/rat/jour. Dix animaux de chaque groupe ont été sacrifiés une fois l'exposition terminée, les autres l'ont été 90 jours après.

Chez les animaux exposés au chloroforme ou au bromodichlorométhane à raison de 2 500 mg/L, le taux de croissance a été supprimé à la fin de la période d'exposition, mais non après la période de récupération de 90 jours. La consommation alimentaire a aussi chuté durant les périodes d'exposition et de récupération chez les animaux exposés au chloroforme, au chlorodibromométhane ou au bromodichlorométhane à raison de 2 500 mg/L, mais elle est revenue à la normale après la période de récupération chez les mâles exposés à 2 500 mg/L de bromoforme. La numération de lymphocytes était plus faible à la fin de la période de récupération dans les groupes exposés à 500 mg/L de chloroforme, à 2 500 mg/L de chlorodibromométhane et à 2 500 mg/L de bromoforme. De plus, on a signalé des modifications histologiques légères et réversibles dans les tissus du foie et de la thyroïde chez les groupes exposés, les THM les plus toxiques pour le foie étant, par ordre décroissant, le bromoforme, le bromodichlorométhane, le chlorodibromométhane et le chloroforme. Cependant, l'incidence des lésions n'était pas liée à la dose, bien que la fréquence des modifications les plus graves ait été plus élevée dans les groupes exposés aux doses les plus élevées (signification statistique non précisée). Puisque les manifestations histologiques étaient légères et réversibles et que les manifestations hématologiques observées chez les animaux exposés au chloroforme n'étaient pas liées à la dose, on a établi à 500 mg/L la dose sans effet nocif observé (NOAEL) dans le cas des THM faisant l'objet de la présente étude et à 2 500 mg/L la plus faible dose avec effet nocif observé (LOAEL).

Au cours d'une étude de 90 jours portant sur des souris mâles et femelles CD-1 (de 7 à 12 animaux pour chacun des sexes par groupe) auxquelles on a administré par intubation du chloroforme dans une solution d'eau désionisée et d'Emulphor à raison de 50, 125 ou 250 mg/kg p.c. par jour, on a observé une augmentation du poids du foie liée à la dose ainsi qu'une diminution de l'activité des microsomes hépatiques chez les mâles à la dose élevée et chez toutes les femelles exposées, quelle que soit la dose.[55] La durée du sommeil provoqué par l'hexobarbital s'est également accrue chez les femelles exposées aux doses moyenne ou élevée. La glycémie a augmenté dans les groupes des deux sexes exposés à la dose élevée et l'immunité humorale a diminué chez les mâles exposés à la dose élevée et chez les femelles exposées aux doses moyenne ou élevée. De

même, on a observé une diminution de l'immunité cellulaire chez les femelles exposées à la dose élevée. Les auteurs de l'étude signalent également l'apparition de légères modifications histopathologiques dans le foie et les reins des animaux des deux sexes, sans préciser leur prévalence et leur gravité ni indiquer l'existence d'une relation dose-effet. Au cours de cette étude, on a estimé à 50 mg/kg p.c. le LOAEL chez les souris femelles; chez les mâles, le LOAEL a été de 250 mg/kg p.c., alors que le NOAEL a été de 125 mg/kg p.c. On n'a pas noté une augmentation des taux de transaminase glutamique pyruvique sérique et de transaminase glutamique oxalacétique sérique dans les groupes exposés à la dose élevée, alors que les mêmes auteurs en avaient observé une augmentation au cours d'une étude d'une durée de 14 jours sur des animaux exposés de façon similaire et en avaient conclu qu'une certaine tolérance à l'action hépatotoxique du chloroforme pouvait apparaître à la suite d'une exposition prolongée.

On a démontré l'importance du véhicule d'administration pour la toxicité du chloroforme au cours d'une étude portant sur des groupes de 80 souris mâles et femelles $B6C3F_1$ exposées pendant 90 jours à des doses de 60, 130 ou 270 mg/kg p.c./jour administrées par gavage dans de l'huile de maïs ou dans une suspension d'Emulphor à 2 %. Des mesures pondérales des organes et de l'animal entier, des analyses chimiques du sérum et des examens histopathologiques ont révélé que le chloroforme a causé des effets hépatotoxiques plus prononcés lorsqu'il avait été administré dans de l'huile de maïs par rapport à une administration en suspension aqueuse.[56]

Les dosages biologiques les plus complets réalisés à ce jour ont démontré le pouvoir cancérogène du chloroforme pour deux espèces animales. Dans une étude antérieure effectuée par le National Cancer Institute (NCI), on a administré par gavage du chloroforme dans de l'huile de maïs à des groupes de 50 mâles et 50 femelles de rats Osborne-Mendel et de souris $B6C3F_1$. Les rats mâles ont reçu des doses de 0, 90 ou 180 mg/kg p.c., 5 fois par semaine pendant 78 semaines; les rats femelles ont reçu des doses de 0, 125 ou 250 mg/kg p.c., 5 fois par semaine au cours des 22 premières semaines, puis les mêmes doses que les mâles les semaines suivantes. Dans le cas des souris, on a administré deux séries de dose : pendant les 18 premières semaines, on a administré des doses de 0, 100 ou 200 mg/kg p.c. aux mâles et de 0, 200 ou 400 mg/kg p.c. aux femelles; pendant le reste de la période d'exposition, on a administré des doses de 0, 150 ou 300 mg/kg p.c. aux mâles et de 0, 250 ou 500 mg/kg p.c. aux femelles.[57]

Chez les rats mâles, on a observé une relation statistiquement significative entre la dose et l'incidence de carcinomes du rein (0/99, 4/50, 12/50 respectivement pour les rats témoins, ceux exposés à la dose faible, ceux exposés à la dose élevée). Ce type de tumeur n'a pas été observé chez les rats femelles, bien qu'on ait noté chez ces dernières une augmentation non significative de tumeurs de la thyroïde (adénocarcinomes et carcinomes).

On a remarqué des augmentations hautement significatives de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les souris des deux sexes (mâles : 1/18, 18/50, 44/45; femelles : 0/20, 36/45, 39/41 respectivement pour les souris témoins, celles exposées à la dose faible, celles exposées à la dose élevée). L'hyperplasie nodulaire s'est également manifestée chez les mâles exposés à la dose faible. Toutefois, il faut noter que la perte de poids chez les animaux exposés a été supérieure à 10 %.

À la suite d'un nouvel examen histologique des échantillons prélevés au cours du dosage biologique de carcinogenèse effectué par le NCI, Reuber a également signalé une incidence accrue de plusieurs types de tumeurs bénignes et malignes du foie chez les rats femelles et de lymphomes malins chez les souris des deux sexes.[58]

Au cours d'une étude plus récente et de plus grande envergure, on a administré du chloroforme dans de l'eau potable (véhicule plus approprié que celui qui a été utilisé dans l'étude du NCI décrite précédemment) à des doses de 0, 200, 400, 900 ou 1 800 mg/L pendant 104 semaines à des rats mâles Osborne-Mendel (de 50 à 330 animaux par groupe) et à des souris femelles $B6C3F_1$ (de 50 à 430 animaux par groupe); les doses moyennes pondérées en fonction du temps et fondées sur le poids corporel de l'animal ont varié de 19 à 160 mg/kg/jour chez le rat et de 34 à 263 mg/kg/j chez la souris.[59] Pour augmenter la sensibilité nécessaire à la détection de faibles taux de réaction, l'effectif des groupes était plus grand dans le cas des groupes exposés à de faibles doses; il y avait deux groupes témoins (n=330 et n=50), le plus petit étant apparié, en ce qui a trait à l'apport en eau, aux groupes exposés à la dose élevée.

Chez le rat, on a observé une diminution — liée à la dose — de la consommation d'eau et du gain pondéral qui a persisté dans le cas des deux groupes les plus exposés. En revanche, la survie s'est accrue en fonction de la dose, probablement en raison de la maigreur relative des animaux exposés à la dose la plus élevée (après la période de 104 semaines, il ne restait que 12 % des rats témoins comparativement à 66 % des rats exposés à la dose élevée, ce qui est très fréquent dans de telles études). On a également observé une augmentation liée à la dose de l'incidence des tumeurs rénales qui concorde avec les résultats de dosage biologique du NCI décrits ci-dessus. L'incidence

combinée d'adénomes et d'adénocarcinomes des cellules des tubules rénaux a été légèrement inférieure aux valeurs du NCI, soit 1/50, 4/313, 4/148, 3/48 et 7/50 respectivement pour le groupe témoin apparié et les autres groupes par ordre croissant de doses. Malgré l'augmentation de l'incidence d'autres lésions néoplasiques chez le rat, y compris les neurofibromes, les leucémies, les lymphomes et les tumeurs du système circulatoire, on n'a pas considéré qu'il s'agissait de lésions liées au traitement parce que la relation dose-effet n'était pas claire ou que la signification statistique n'était pas concluante, ou parce que ces tumeurs paraissaient attribuables à la survie plus longue des animaux exposés au chloroforme.

Quant aux modifications histopathologiques non néoplasiques du rein, les auteurs de l'étude ont seulement noté que l'incidence de néphropathies non tumorales a été élevée chez tous les animaux quel que soit le traitement. Par conséquent, il a été impossible de relier les néphropathies tumorales à d'autre types de lésions tissulaires chez un animal particulier ou au sein des divers groupes. L'incidence des néphropathies a été de 91 % dans le groupe témoin, de 90 % dans le groupe témoin apparié et de 95, 95, 100 et 92 % dans les autres groupes par ordre croissant de doses, respectivement.

Chez la souris, la consommation d'eau a chuté de façon prononcée, causant, après la première semaine, la mort d'environ 25 % des animaux des groupes exposés aux deux doses les plus élevées et de 6 pour cent des animaux du groupe exposé à la dose immédiatement inférieure; par la suite, la survie n'a pas varié de façon significative entre les groupes. Contrairement au dosage biologique du NCI décrit ci-dessus où l'on a observé des tumeurs hépatiques chez les souris des deux sexes, aucune relation n'a pu être établie entre le traitement et l'augmentation de l'incidence de tumeurs quelconques chez les souris femelles. Jorgenson *et coll.* ont formulé l'hypothèse que les tumeurs hépatiques observées chez la souris dans l'étude du NCI ont pu résulter de l'interaction du chloroforme avec l'huile de maïs utilisée comme véhicule.[59]

Trois études différentes portant sur quatre lignées de souris (C57B1, CBA, CF/1 et ICI) exposées à du chloroforme administré dans de la pâte dentifrice (0, 17 ou 60 mg/kg/jour — souris mâles et femelles ICI), ou dans de la pâte dentifrice ou de l'huile d'arachide (0 ou 60 mg/kg/j — souris mâles des quatre lignées) n'ont révélé aucune relation entre le traitement et l'incidence de tumeurs quelconques chez les mâles de trois des quatre lignées (souris C57B1, CBA et CF/1). Toutefois, on a noté une incidence accrue de tumeurs épithéliales du rein à la dose de 60 mg/kg/j chez les souris mâles; cet accroissement était plus important lorsque le chloroforme était administré dans l'huile d'arachide plutôt que dans la pâte dentifrice.[60]

Plusieurs autres études sur le pouvoir cancérogène du chloroforme ont été réalisées. On n'a noté aucune augmentation de l'incidence de tumeurs chez des souris mâles $B6C3F_1$ (35 animaux par groupe) ayant consommé du chloroforme dans de l'eau potable (0, 600 et 1 800 mg/L) pendant une période allant jusqu'à 52 semaines.[61] Cependant, ces résultats peuvent s'expliquer par la brièveté de la période d'observation ou par le caractère restreint de l'effectif. On a également vérifié dans cette étude la capacité du chloroforme à favoriser le développement des tumeurs induites par des initiateurs connus. Des souris de la même lignée (35 animaux par groupe) ont consommé de l'eau potable contenant 10 mg/L de diéthylnitrosamine (DENA) pendant 4 semaines, puis 600 ou 1 800 mg/L de chloroforme les semaines suivantes, pendant un total de 52 semaines. Il y avait deux groupes témoins; après le traitement à la DENA, le groupe témoin positif a consommé de l'eau contenant du phénobarbitol (500 mg/L), alors que le groupe témoin pour le véhicule n'a consommé que de l'eau potable non traitée. Chez les animaux préalablement exposés à la DENA, on a observé une augmentation des tumeurs hépatiques après administration de phénobarbitol, mais non après administration de chloroforme. Par contre, Deml et Osterle ont remarqué que l'administration de chloroforme dans de l'huile de maïs à des rats Sprague-Dawley (100, 200 ou 400 mg/kg p.c., deux fois par semaine pendant 11 semaines, une semaine après l'administration d'une dose unique de 8 mg de DENA) favorisait l'apparition de foyers de tumeurs prénéoplasiques hépatiques déclenchée par la DENA.[62]

Les résultats d'une étude incomplète de dosage biologique indiquent une augmentation statistiquement significative de nodules néoplasiques chez des rats femelles Wistar ayant consommé de l'eau potable contenant 2,9 g/L de chloroforme ou 2,4 g/L de bromodichlorométhane (doses réduites de moitié après la 72e semaine).[63] Cependant, l'endroit où se trouvaient les nodules n'a pas été précisé, l'eau de robinet ayant servi à administrer les composés n'a pas été analysée pour quantifier les autres THM présents et le protocole d'étude était insuffisamment documenté.

Dans le seul dosage biologique approprié de la cancérogénicité réalisé à ce jour sur le bromodichlorométhane, on a utilisé des groupes de 50 mâles et 50 femelles de rats F344/N et de souris $B6C3F_1$ ayant reçu le composé dans de l'huile de maïs par gavage, au rythme de 5 jours par semaine pendant 102 semaines. Les rats ont reçu des doses de 0, 50 ou 100 mg/kg/j, les souris mâles, de 0, 25 ou 50 mg/kg/j et les souris femelles, de 0, 75 ou 150 mg/kg/j.[64]

Dans le cas des rats, on a observé une certaine diminution du gain pondéral dans les groupes des deux sexes exposés à la dose la plus élevée (sans préciser la signification statistique), une incidence accrue de cytomégalie des cellules épithéliales des tubules rénaux chez les mâles (aux deux doses), une néphrose chez les femelles exposées à la dose la plus élevée et des modifications hépatiques comprenant la nécrose, la modification des cellules claires, la modification cytoplasmique des éosinophiles, la modification cellulaire focale et la stéatose chez les rats des deux sexes, mais de façon plus marquée chez les femelles exposées à la dose la plus élevée. Le pouvoir cancérogène chez les rats mâles et femelles a été clairement démontré par l'incidence accrue d'adénomes et d'adénocarcinomes des cellules des tubules rénaux (incidence combinée pour les rats des groupes témoins, exposés à la dose faible, ou à la dose élevée, soit 0/50, 1/50 et 13/50 pour les mâles et 0/50, 1/50 et 15/50 pour les femelles) ainsi que de tumeurs rares (polypes adénomateux et adénocarcinomes) du gros intestin (incidence combinée pour les mâles de 0/50, 13/50 et 45/50; pour les femelles, de 0/46, 0/50 et 12/47). Une augmentation de l'incidence de néoplasmes cutanés a été signalée seulement chez les rats soumis à la dose faible, mais on n'a pas jugé qu'il existait un lien entre cette augmentation et le composé ingéré. Les néoplasmes rénaux observés dans cette étude chez le rat diffèrent des néoplasmes reliés à d'autres composés, tel le 1,4-dichlorobenzène, pour lesquels les tumeurs se sont manifestées principalement chez les mâles et ont été accompagnées de néphropathies graves et d'une augmentation de l'incidence de la calcification et de la dégénérescence hyaline liées à la réabsorption de l'alpha-2-microglobuline.[65]

Le gain pondéral a diminué chez les souris femelles et on a observé une réduction importante de leur survie par rapport aux témoins, en partie à cause d'abcès ovariens qu'on ne pense pas liés au traitement. L'incidence de la cytomégalie rénale et de la stéatose hépatique chez la souris mâle s'est également accrue. On a de plus observé des modifications pathologiques de la glande thyroïde et des testicules, sans cependant les juger liées au traitement. Le pouvoir cancérogène pour les souris mâles et femelles $B6C3F_1$ a été clairement démontré par l'incidence accrue d'adénomes et d'adénocarcinomes du rein chez le mâle (incidence combinée de 1/49, 2/50 et 9/50 pour les souris témoins, exposées à la dose faible, ou à la dose élevée) et d'adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez la femelle (incidence combinée de 3/50, 18/48 et 29/50).

Au cours d'une étude récente du National Toxicology Program (NTP) sur le dosage biologique de la cancérogénicité, on a administré du chlorodibromométhane par gavage dans de l'huile de maïs à raison de 0, 40 ou 80 mg/kg p.c., cinq fois par semaine pendant 104 semaines, à des groupes de 50 rats mâles et femelles F344/N. De façon identique, des groupes de 50 souris mâles et femelles $B6C3F_1$ ont reçu cinq fois par semaine pendant 105 semaines des doses de 0, 50 ou 100 mg/kg/j. On a observé une diminution du gain pondéral chez les rats mâles exposés à la dose élevée ainsi qu'une augmentation liée à la dose des lésions hépatiques (stéatose et modifications cytoplasmiques donnant un aspect de verre dépoli) chez les rats des deux sexes et des néphroses du rein (liées à la dose) chez les femelles. Cependant, on n'a pas constaté le pouvoir cancérogène de cette substance chez le rat.[66]

La survie des souris mâles a été considérablement plus faible chez les animaux exposés. De fait, 35 animaux exposés à la faible dose ont été tués accidentellement au cours des 58e et 59e semaines. L'incidence des lésions hépatiques s'est accrue chez les souris des deux sexes, notamment la stéatose (chez les deux sexes), la nécrose hépatocellulaire (mâles exposés), l'hépatocytomégalie (mâles exposés à la dose élevée) et la calcification du foie (femelles exposées à la dose élevée). On a également noté un accroissement de l'incidence des néphroses (à la dose élevée) et de la calcification rénale chez les mâles, et de l'hyperplasie des cellules folliculaires de la thyroïde chez les femelles (peut-être attribuable à une infection bactérienne). On a obtenu des indications équivoques du pouvoir cancérogène chez la souris mâle $B6C3F_1$, reposant sur l'incidence accrue des carcinomes hépatocellulaires accompagnée d'un faible accroissement seulement des adénomes ou carcinomes combinés hépatocellulaires (incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les souris témoins et exposées à la dose élevée, respectivement de 10/50 et 19/50; incidence combinée des adénomes et carcinomes hépatocellulaires de 23/50 et 27/50, respectivement). En raison d'une erreur dans les doses administrées, le nombre de survivants dans le groupe exposé à la dose faible a été insuffisant pour permettre l'analyse de l'incidence des tumeurs. Le pouvoir cancérogène a pu être partiellement démontré pour les souris femelles par l'augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires seuls et des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires combinés. L'incidence combinée des adénomes et carcinomes hépatiques chez les souris témoins, exposées à la dose faible ou à la dose élevée, a été de 6/50, 10/49 et 19/50, respectivement.

Au cours d'une étude récente du NTP sur le dosage biologique de la cancérogénicité, on a administré du bromoforme par gavage dans de l'huile de maïs à raison de 0, 100 ou 200 mg/kg p.c., cinq fois par semaine pendant 103 semaines, à des groupes de 50 rats mâles et 50 rats femelles F344/N et à des souris femelles $B6C3F_1$.[25] Les souris mâles $B6C3F_1$ ont reçu 0, 50 ou

100 mg/kg p.c dans les mêmes conditions. Dans le cas des rats, on a observé une réduction du gain pondéral chez les mâles exposés à la dose faible et à la dose élevée et chez les femelles exposées à la dose élevée; la survie a également été beaucoup moins bonne chez les mâles exposés à la dose élevée que chez les animaux témoins. De plus, on a noté un lien entre la dose et des manifestations non néoplasiques dans les glandes salivaires (métaplasie squameuse et inflammation active chronique chez les rats des deux sexes), la prostate (métaplasie squameuse), la portion antérieure de l'estomac (ulcères chez les mâles), les poumons (inflammation chronique active chez les mâles seulement) et la rate (pigmentation chez les femelles exposées à la dose élevée). Toutefois, les lésions de la glande salivaire et des poumons ont été caractéristiques d'une infection par le coronavirus du rat pour lequel on a observé tôt au cours de l'étude une réaction séropositive. L'incidence accrue de néoplasmes rares (polypes adénomateux et adénocarcinomes du gros intestin) chez les rats des deux sexes a fourni certaines indications du pouvoir cancérogène chez le rat mâle et des indications claires chez le rat femelle. L'incidence combinée de ces tumeurs chez les rats témoins, exposés à la dose faible ou à la dose élevée, a été respectivement de 0/50, 1/50 et 8/50 chez les femelles et de 0/50, 0/50 et 3/50 chez les mâles. Si l'on compare ces valeurs à celles qui ont été obtenues dans l'étude du NTP sur le dosage biologique du bromodichlorométhane, on constate que les incidences sont semblables chez les femelles, mais très inférieures chez les mâles. Cependant, il est possible que la réduction de la survie des mâles exposés à la dose élevée de bromoforme ait diminué la sensibilité avec laquelle le dosage biologique peut détecter une réaction cancérogène. L'incidence de nodules néoplasiques a également été plus élevée chez les rats femelles exposées à la dose faible que chez les témoins. On ne considère toutefois pas qu'il s'agit de lésions néoplasiques induites chimiquement parce que, d'une part, ces lésions ne correspondent pas aux critères actuels du NTP concernant les hépatomes et que, d'autre part, l'incidence chez les rats femelles exposés à la dose élevée et chez les rats mâles exposés ne s'est pas accrue de façon statistiquement significative.

Chez les souris femelles, on a observé une réduction du gain pondéral et de la survie (en partie attribuable à une infection utéro-ovarienne) et une incidence accrue de l'hyperplasie des cellules folliculaires de la thyroïde (à dose élevée) et de la stéatose hépatique (aux deux doses). Rien n'indique le pouvoir cancérogène de la substance chez les souris mâles ou femelles.[25]

Une analyse récente et approfondie a permis de constater que, malgré les résultats négatifs de la plupart des tests portant sur la génotoxicité du chloroforme, les données actuelles ne sont pas concluantes, les protocoles expérimentaux présentant certaines lacunes, notamment en ce qui a trait à l'utilisation de systèmes d'activation exogènes.[67] Toutefois, l'auteur en arrive à la conclusion que le chloroforme peut de fait être mutagène à la lumière des résultats d'études dans lesquelles on a observé une liaison avec des macromolécules ainsi que des lésions de l'ADN et l'arrêt de mitose. Plus récemment, Varma et coll. ont signalé que le chloroforme était mutagène chez *Salmonella typhimurium* en absence d'activation métabolique, mais qu'au cours du même test un mélange de chloroforme (85 %) et de bromoforme (15 %) ne l'était pas, qu'il y ait activation métabolique ou non.[68]

Les résultats relatifs au pouvoir mutagène du bromodichlorométhane, du chlorodibromométhane et du bromoforme chez *S. typhimurium*, avec ou sans activation métabolique, ont été incohérents.[25] Cependant, les quatre trihalométhanes ont induit des échanges de chromatides-soeurs dans des lymphocytes humains *in vitro* (par ordre d'effet décroissant : bromoforme, chlorodibromométhane, bromodichlorométhane et chloroforme) et dans des cellules de la moelle osseuse de souris *in vivo*.[69]

Les données actuelles sur le pouvoir tératogène des trihalométhanes se limitent essentiellement au chloroforme. Dans les études réalisées à ce jour, le chloroforme ne s'est pas révélé tératogène pour le rat, le lapin et la souris à des doses atteignant 400 mg/kg p.c., administrées par gavage dans de l'huile de maïs ou dans une solution saline d'Emulphor.[70-72] Des effets fœtotoxiques (diminution du poids corporel et malformations sternébrales et interpariétales) ont été observés en quelques occasions, mais uniquement à des doses toxiques pour les mères.

Le pouvoir tératogène des autres THM a fait l'objet d'une étude où l'on a administré, par intubation orale dans de l'huile de maïs, du bromodichlorométhane, du chlorodibromométhane ou du bromoforme à des doses de 50, 100 ou 200 mg/kg p.c. et du chloroforme à des doses de 100, 200 ou 400 mg/kg p.c. à des groupes de 15 rats gravides Sprague-Dawley, du 6e au 15e jour de gestation.[71] Le gain pondéral maternel a diminué chez les rats exposés à la dose élevée (200 mg/kg) de bromodichlorométhane et de chlorodibromométhane, mais de façon moins marquée que pour les rats exposés à la dose élevée de chloroforme (400 mg/kg). Le poids du foie des mères a également augmenté chez les animaux exposés à la dose élevée (200 mg/kg) de bromodichlorométhane. On a estimé que le bromodichlorométhane et le bromoforme étaient fœtotoxiques en raison de la présence d'anomalies interpariétales, bien qu'on n'ait pas indiqué la signification statistique des augmentations signalées. (Ces composés semblent

également accroître l'incidence d'aberrations des sternèbres.)

Classification et évaluation

Puisque le chloroforme est le trihalométhane présent à la concentration la plus élevée dans l'eau potable, une recommandation élaborée pour ce composé protégera également le public contre les autres THM.

Les données épidémiologiques actuelles, quoique limitées, s'accordent à tout le moins avec l'hypothèse selon laquelle la consommation d'eau potable chlorée, sinon de THM en particulier, serait une cause des cancers de la vessie et du côlon (le chloroforme et les autres THM constituent jusqu'à 50 pour cent du poids total de tous les sous-produits de la chloration présents dans l'eau potable).[73]

Le chloroforme a été classé dans le Groupe II, substances probablement cancérogènes pour l'être humain (données insuffisantes pour les humains, mais suffisantes pour les animaux). Les risques de cancer ont été déterminés à partir des résultats de l'étude de Jorgenson et coll. au cours de laquelle on a administré du chloroforme dans le véhicule le plus approprié (c'est-à-dire l'eau potable) à un grand nombre de rats mâles et de souris femelles.[59] La nature du véhicule semble être un facteur important pour ce qui est de la toxicité et du pouvoir cancérogène du chloroforme. Ainsi, on observe chez le rat et la souris des effets hépatotoxiques plus prononcés et une incidence accrue de tumeurs du foie lorsque le chloroforme est administré dans de l'huile de maïs plutôt que dans de l'eau potable, ce qui s'explique probablement par la différence importante dans la nature de l'apport calorique lié au premier de ces deux véhicules.

Il n'a pas été nécessaire d'introduire un facteur correctif tenant compte de la surface corporelle parce que le chloroforme est un cancérogène à action indirecte et qu'il semble que le taux de métabolisme du chloroforme chez les rongeurs et chez les humains soit semblable. En appliquant le modèle dynamique d'extrapolation linéaire à l'accroissement des adénomes et des adénocarcinomes (combinés) des cellules des tubules rénaux chez les rats mâles Osborne-Mendel de Jorgenson et coll., le calcul du risque unitaire à vie pour une consommation de 1 µg/L de chloroforme dans l'eau potable s'établit à $3{,}64 \times 10^{-8}$*. Une valeur similaire ($3{,}50 \times 10^{-8}$*) de risque à vie a été calculée à la suite d'une seconde analyse où l'on a comparé l'incidence pour le groupe exposé à la dose élevée à celle du groupe témoin apparié par la consommation d'eau (en raison de la faible consommation d'eau du groupe exposé à la dose élevée, il a fallu prévoir un deuxième groupe témoin ayant une consommation d'eau identique). Le tableau suivant indique les concentrations dans l'eau potable qui correspondent à des risques à vie de 10^{-5}, 10^{-6} et 10^{-7} pour les tumeurs en question et qui ont été calculées à l'aide du modèle décrit plus haut* :

Risque à vie	Concentration dans l'eau potable (µg/L)
10^{-5}	270
10^{-6}	27
10^{-7}	2,7

En raison des limites de l'étude de Jorgenson et coll.[59] (un seul sexe de chacune des espèces a été étudié et le taux de mortalité pour plusieurs groupes de souris était élevé), les risques de cancer ont également été évalués en tenant compte de l'incidence accrue de tumeurs rénales chez les rats mâles observée au cours du dosage biologique réalisé par le NCI sur l'administration de chloroforme par gavage dans de l'huile de maïs à des rats Osborne-Mendel et des souris $B6C3F_1$.[57] Cette étude a également permis de noter une augmentation des tumeurs malignes du foie chez les rats femelles et les souris des deux sexes. Toutefois, ces observations n'ont pas été confirmées par des dosages biologiques au cours desquels le chloroforme a été administré dans un véhicule plus approprié (l'eau potable); elles n'ont donc pas servi de base à l'estimation des risques de cancer à vie. En appliquant le modèle dynamique d'extrapolation linéaire à l'accroissement de l'incidence des tumeurs rénales observé chez les rats mâles dans l'étude du NCI, le risque unitaire à vie pour une consommation de 1 µg de chloroforme par litre d'eau potable est du même ordre de grandeur que celui qui a été obtenu à partir de l'étude de Jorgenson et coll.[59]

Il est impossible de déterminer, à partir des données actuelles, si les tumeurs rénales observées chez les rats mâles dans les dosages biologiques du NCI[57] et de Jorgenson et coll.[59] constituent des effets spécifiques liés à l'espèce et au sexe résultant de la réabsorption de l'alpha-2-microglobuline; il serait souhaitable d'avoir des données additionnelles à cet effet. Il est également intéressant de noter à ce sujet que les néoplasmes du rein apparus au cours du dosage biologique réalisé par le NTP sur le bromodichlorométhane[64] ne ressemblent pas aux néoplasmes observés pour d'autres hydrocarbures pour lesquels les tumeurs apparaissent principalement chez les mâles et qui s'accompagnent de néphropathies graves et d'une incidence accrue de la calcification et de la dégénérescence hyaline.

Le bromodichlorométhane est le seul autre trihalométhane étudié dans le présent document qui a été classé dans le Groupe II, substances probablement cancérogènes pour l'être humain (données suffisantes pour les animaux; données insuffisantes pour les

* Poids corporel moyen d'un adulte = 70 kg; consommation quotidienne moyenne d'eau potable = 1,5 L.

humains). Pour qu'une concentration maximale recommandée, élaborée à partir de données sur le chloroforme, garantisse au public une protection suffisante contre ce composé, les risques de cancer ont été évalués à partir des résultats du seul dosage biologique approprié de la cancérogénicité réalisé chez les rats F344/N par le NTP.[64] Toutefois, il faut noter que ce composé a été administré par gavage dans de l'huile de maïs et que les risques quantitatifs peuvent ainsi avoir été surévalués. Bien qu'il existe un dosage biologique de la cancérogénicité du bromodichlorométhane au cours duquel ce produit a été administré dans un véhicule plus approprié (l'eau potable),[63] on a considéré qu'il ne convenait pas à l'évaluation quantitative du risque en raison des limites décrites dans la section Effets sur la santé. De même, les résultats du dosage biologique réalisé par le NTP qui ont révélé une augmentation de l'incidence des adénomes et des adénocarcinomes du rein chez la souris mâle ainsi que des adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez la souris femelle n'ont pas servi à l'évaluation quantitative des risques de cancer parce que ces résultats ne se limitaient qu'à un sexe et pouvaient être attribuables au rôle de l'huile de maïs, utilisée à titre de véhicule, dans l'induction de tumeurs hépatiques chez la souris. En appliquant le modèle dynamique d'extrapolation linéaire aux tumeurs dont l'incidence chez le rat F344/N s'est accrue de façon importante au cours du dosage biologique du NTP (polypes adénomateux et adénocarcinomes de l'intestin; adénomes et adénocarcinomes des cellules des tubules rénaux), les risques unitaires à vie calculés pour une consommation de 1 µg de bromodichlorométhane par litre d'eau potable se situent entre $3{,}36 \times 10^{-8}$ (établi à partir de l'incidence combinée des polypes adénomateux ou des adénocarcinomes de l'intestin observés chez le rat femelle) et $17{,}76 \times 10^{-8}$ (établi à partir de l'incidence combinée des polypes adénomateux ou des adénocarcinomes de l'intestin observés chez le rat mâle). Le tableau suivant indique l'étendue estimée des concentrations qui correspondent à des risques à vie de cancer de 10^{-5}, 10^{-6} et 10^{-7} pour les tumeurs en question et qui ont été calculées à l'aide du modèle décrit plus haut :*

Risque à vie	Concentrations dans l'eau potable (µg/L)
10^{-5}	56,5 – 300
10^{-6}	5,65 – 30
10^{-7}	0,565 – 3,0

Le chlorodibromométhane a été classé dans le Groupe IIIB, substances possiblement cancérogènes pour l'être humain, à partir de données limitées faisant état de son pouvoir cancérogène pour les animaux (une espèce; données équivoques pour un seul des deux sexes et données limitées pour l'autre) et de données insuffisantes pour les humains. De même, le bromoforme a été classé dans le Groupe IIIB, substances possiblement cancérogènes pour l'être humain, à partir de données limitées chez les animaux (une espèce; données partielles pour un seul des deux sexes et données concluantes pour l'autre) et de données insuffisantes pour l'humain.

* Poids corporel moyen d'un adulte = 70 kg; consommation quotidienne moyenne d'eau potable = 1,5 L.

Justification

Étant donné que la présence de trihalométhanes dans l'eau potable résulte principalement de la chloration des matières organiques qui se trouvent dans les sources d'eau non traitées, il importe de reconnaître les avantages importants pour la santé qui découlent de la désinfection par chloration. Le chlore a virtuellement éliminé les maladies microbiennes transmissibles par l'eau, du fait qu'il peut détruire ou inactiver presque tous les microorganismes entéropathogènes, y compris les bactéries et virus intestinaux d'origine humaine. De plus, le chlore est le désinfectant le plus facile à utiliser et à surveiller; oxydant puissant, il peut, à l'état résiduel dans le réseau de distribution d'eau, empêcher la recontamination bactérienne.[16,17]

Le chloroforme étant classé dans le Groupe II (substances probablement cancérogènes pour l'être humain), le calcul de la CMA proposée doit tenir compte des meilleures techniques de traitement qui existent et des risques calculés de cancer à vie. Étant donné que la CMA doit être mesurable par les méthodes d'analyse actuelles, on doit également tenir compte du seuil pratique d'évaluation quantitative dans le calcul de la CMA.

On a donc proposé une CMAP pour le chloroforme ou les THM totaux de 0,1 mg/L (100 µg/L), en raison des facteurs suivants :

(1) Le risque unitaire à vie de contracter le cancer par suite de la consommation d'eau potable contenant 1 µg de chloroforme par litre est estimé à $3{,}64 \times 10^{-8}$ (si l'on se fonde sur l'incidence combinée des adénomes et des adénocarcinomes des cellules des tubules rénaux chez le rat ayant consommé du chloroforme dans de l'eau potable). Par conséquent, on estime que le risque à vie associé à l'ingestion de 100 µg/L de chloroforme (c'est-à-dire $3{,}64 \times 10^{-6}$) se situe dans une plage que l'on considère «fondamentalement négligeable».

(2) Le seuil pratique d'évaluation quantitative (établi d'après la capacité des laboratoires à mesurer le chloroforme en respectant des limites raisonnables de précision) est de 1 à 2 µg/L.

(3) La CMAP doit pouvoir se mesurer à des coûts raisonnables. L'utilisation des meilleures méthodes (c'est-à-dire l'amélioration de méthodes traditionnelles particulières au traitement de l'eau pour éliminer les

composés organiques avant l'étape de la désinfection, et l'ajout de méthodes telles que l'adsorption sur charbon actif et la préoxydation) permet de réduire les concentrations de THM totaux sous le seuil de 100 µg/L.

La CMAP proposée représente la moyenne annuelle d'échantillons trimestriels. On peut réduire la fréquence d'échantillonnage lorsque les données antérieures indiquent que les valeurs maximales ne seront pas supérieures à la CMAP. Les échantillons doivent être représentatifs de l'exposition; par conséquent, les protocoles d'échantillonnage doivent préciser qu'il faut inclure des échantillons prélevés aux extrémités du réseau de distribution.

On ne s'attend pas à ce que tous les systèmes d'approvisionnement en eau potable soient en mesure de se conformer immédiatement à la recommandation révisée concernant les THM. Toutefois, lors de travaux d'agrandissement ou de réfection, tout devrait être mis en œuvre non seulement pour que cette recommandation soit respectée, mais aussi pour que les concentrations de TMH soient réduites à un niveau aussi bas que possible.

Références bibliographiques

1. Statistique Canada. Données sur disque, non publiées : Canadian International Trade Classification for 1986–1987, Import/Export Volumes (1987).

2. Keith, L.H. et Walters, D.B. (dir. de publ.). Compendium of safety data sheets for research and industrial chemicals. VCH Publishers, Deerfield Beach, FL (1985).

3. Stevens, A.A., Slocum, C.J., Seeger, D.R. et Robeck, G.G. Chlorination of organics in drinking water. J. Am. Water Works Assoc., 68 : 615 (1976).

4. Amy, G.L., Chadik, P.A. et Chowdhury, Z.K. Developing models for predicting trihalomethane formation potential and kinetics. J. Am. Water Works Assoc., 79 : 89 (1987).

5. Aizawa, T., Magara, Y. et Musashi, M. Effect of bromide ions on trihalomethane (THM) formation in water. Aqua, 3 : 165 (1989).

6. Otson, R. Purgeable organics in Great Lakes raw and treated water. Int. J. Environ. Anal. Chem., 31 : 41 (1987).

7. Otson, R., Williams, D.T., Bothwell, P.D. et Quon, T.K. Comparison of trihalomethane levels and other water quality parameters for three treatment plants on the Ottawa River. Environ. Sci. Technol., 15(9) : 1075 (1981).

8. Otson, R., Williams, D.T. et Bothwell, P.D. Volatile organic compounds in water at thirty Canadian potable water treatment facilities. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 65(4) : 1370 (1982).

9. Williams, D.T., Otson, R., Bothwell, P.D., Murphy, K.L. et Robertson, J.L. Trihalomethane levels in Canadian drinking water. Environ. Sci. Res., 16 : 503 (1980).

10. Abdel-Rahman, M.S. The presence of trihalomethanes in soft drinks. J. Appl. Toxicol., 2(3) : 165 (1982).

11. Wallace, L.A., Pellizzari, E., Hartwell, T., Rosenzweig, M., Erickson, M., Sparacino, C. et Zelon, H. Personal exposure to volatile organic compounds. I. Direct measurements in breathing-zone air, drinking water, food, and exhaled breath. Environ. Res., 35 : 293 (1984).

12. Entz, R.C., Thomas, K.W. et Diachenko, G.W. Residues of volatile halocarbons in foods using headspace gas chromatography. J. Agric. Food Chem., 30 : 846 (1982).

13. Ofstad, E.B., Drangsholt, H. et Carlberg, G.E. Analysis of volatile halogenated organic compounds in fish. Sci. Total Environ., 20 : 205 (1981).

14. Environnement Canada. Ambient air concentrations of volatile organic compounds in Toronto and Montreal. Rapport non publié. Division de la mesure de la pollution (1986).

15. Jo, W.K., Weisel, C.P. et Lioy, P.J. Chloroform exposure and the health risk associated with multiple uses of chlorinated tap water. Risk Anal., 10(4) : 581 (1990).

16. Orme, J., Mullin, C.S. et Ohanian, E.V. Regulatory effects on the practice of drinking water treatment. Dans : *Water chlorination: chemistry, environmental impact and health effects*. Vol. 6. R.L. Jolley, L.W. Condie, J.D. Johnson, S. Katz, R.A. Minear, J.S. Mattice et V.A. Jacobs (dir. de publ.). Lewis Publishers, Chelsea, MI (1990).

17. U.S. Environmental Protection Agency (Drinking Water Health Effects Task Force, Office of Drinking Water). *Health effects of drinking water technologies*. Chap. 3, Disinfection. Lewis Publishers, Chelsea, MI. p. 56 (1989).

18. Otson, R. et Chan, C. Sample handling and analysis for 51 volatile organics by an adapted purge and trap GC–MS technique. Int. J. Environ. Anal. Chem., 30 : 275 (1987).

19. National Academy of Sciences. Drinking water and health. Disinfectants and disinfectant by-products. Vol. 7. National Academy Press, Washington, DC (1987).

20. American Water Works Association. Water quality and treatment. 4e édition. McGraw-Hill, New York, NY (1990).

21. Ahmed, A.E., Kubic, V.L. et Anders, M.W. Metabolism of haloforms to carbon monoxide. I. *In vitro* studies. Drug Metab. Dispos., 5(2) : 198 (1977).

22. Anders, M.W., Stevens, J.L., Sprague, R.W., Shaath, Z. et Ahmed, A.E. Metabolism of haloforms to carbon monoxide. II. *In vivo* studies. Drug Metab. Dispos., 6(5) : 536 (1978).

23. Stevens, J.L. et Anders, M.W. Metabolism of haloforms to carbon monoxide. III. Studies on the mechanism of the reaction. Biochem. Pharmacol., 28 : 3189 (1979).

24. Stevens, J.L. et Anders, M.W. Metabolism of haloforms to carbon monoxide. IV. Studies on the reaction mechanism *in vivo*. Chem. Biol. Interact., 37 : 365 (1981).

25. National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of tribromomethane (bromoform) (CAS No. 75-25-2) in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice (gavage studies). NTP TR 350. U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC (1989).

26. Mink, F.L., Brown, T.J. et Rickabaugh, J. Absorption, distribution, and excretion of ^{14}C-trihalomethanes in mice and rats. Bull. Environ. Contam. Toxicol., 37 : 752 (1986).

27. Cresteil, T., Beaune, P., Leroux, J.P., Lange, M. et Mansuy, D. Biotransformation of chloroform by rat and human liver microsomes; in vitro effect on some enzyme activities and mechanism of irreversible binding to macromolecules. Chem. Biol. Interact., 24 : 153 (1979).

28. Fry, B.J., Taylor, T. et Hathway, D.E. Pulmonary elimination of chloroform and its metabolite in man. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 196 : 98 (1972).

29. Withey, J.R., Collins, B.T. et Collins, P.G. Effect of vehicle on the pharmacokinetics and uptake of four halogenated hydrocarbons from the gastrointestinal tract of the rat. J. Appl. Toxicol., 3 : 249 (1983).

30. Carlo, G.L. et Mettlin, C.J. Cancer incidence and trihalomethane concentrations in a public drinking water system. Am. J. Public Health, 70(5) : 523 (1980).

31. Cech, I., Holguin, A.H., Littell, A., Henry, J.P. et O'Connell, J. Health significance of chlorination byproducts in drinking water: the Houston experience. Int. J. Epidemiol., 16(2) : 198 (1987).

32. Tuthill, R.W. et Moore, G.S. Drinking water chlorination: a practice unrelated to cancer mortality. J. Am. Water Works Assoc., 72 : 570 (1980).

33. Isacson, P., Bean, J.A., Splinter, R., Olson, D.B. et Kohler, J. *Drinking water and cancer incidence in Iowa. III. Association of cancer with indices of contamination. Am. J. Epidemiol., 121(6) : 856 (1985).*

34. *Brenniman, G.R., Vasilomanolkis-Lagos, J., Amsel, J., Namekata, T. et Wolff, A.H. Case-control study of cancer deaths in Illinois communities served by chlorinated or non-chlorinated water. Dans : Water chlorination: environmental impact and health effects. Ann Arbor Science Publishers, Ann Arbor, MI. p. 1043 (1980).*

35. *Young, T.B., Kanarek, M.S. et Tsiatis, A.A. Epidemiologic study of drinking water chlorination and Wisconsin female cancer mortality. J. Natl. Cancer Inst., 67(6) : 1191 (1981).*

36. Kanarek, M.S. et Young, T.B. Drinking water treatment and risk of cancer death in Wisconsin. Environ. Health Perspect., 46 : 179 (1982).

37. Gottlieb, M.S., Carr, J.K. et Morris, D.T. Cancer and drinking water in Louisiana: colon and rectum. Int. J. Epidemiol., 10(2) : 117 (1981).

38. Gottlieb, M.S., Carr, J.K. et Clarkson, J.R. Drinking water and cancer in Louisiana. A retrospective mortality study. Am. J. Epidemiol., 116(4) : 652 (1982).

39. Gottlieb, M.S. et Carr, J.K. Case-control cancer mortality study and chlorination of drinking water in Louisiana. Environ. Health Perspect., 46 : 169 (1982).

40. Zierler, P.H.S., Feingold, L., Danley, R.A. et Craun, G. Bladder cancer in Massachusetts related to chlorinated and chluraminated drinking water: a case-control study. Arch. Environ. Health, 43(2) : 195 (1988).

41. Lawrence, C.E., Taylor, P.R., Trock, B.J. et Reilly, A.A. Trihalomethanes in drinking water and human colorectal cancer. J. Natl. Cancer Inst. 72(3) : 563 (1984).

42. Cragle, D.L., Shy, C.M., Struba, R.J. et Siff, E.J. A case-control study of colon cancer and water chlorination in North Carolina. Dans : Water chlorination: chemistry, environmental impact and health effects. Vol. 5. R.L. Jolley, R.J. Bull, W.P. Davis, S. Katz, M.H. Roberts et V.A. Jacobs (dir. de publ.). Lewis Publishers, Chelsea, MI. p. 153 (1985).

43. Cantor, K.P., Hoover, R., Hartge, P., Mason, T.J., Silverman, D.T. et Levin, L.I. Drinking water source and risk of bladder cancer: a case-control study. Dans : Water chlorination: chemistry, environmental impact and health effects. Vol. 5. R.L. Jolley, R.J. Bull, W.P. Davis, S. Katz, M.H. Roberts et V.A. Jacobs (dir. de publ.). Lewis Publishers, Chelsea, MI. p. 145 (1985).

44. Cantor, K.P., Hoover, R., Hartge, P., Mason, T.J., Silverman, D.T., Altman, K., Austin, D.F., Child, M.A., Key, C.R., Marrett, L.D., Myers, M.H., Narayana, A.S., Levin, L.I., Sullivan, J.W., Swanson, G.M., Thomas, D.B. et West, D.W. Bladder cancer, drinking water source and tap water consumption: a case-control study. J. Natl. Cancer Inst., 79(6) : 1269 (1987).

45. Young, T.B., Wolf, D.A. et Kanarek, M.S. Case-control study of colon cancer and drinking water trihalomethanes in Wisconsin. Int. J. Epidemiol., 16(2) : 190 (1987).

46. Wilkins, J.R. et Comstock, G.W. Source of drinking water at home and site-specific cancer incidence in Washington County, Maryland. Am. J. Epidemiol., 113(2) : 178 (1981).

47. Murphy, P.A. Review of previous epidemiologic studies reporting associations between drinking water disinfection and cancer. Presented at the 6th Conference on Water Chlorination: Environmental Impact and Health Effects, Oak Ridge, TN (1987).

48. *Craun, G.F. Surface water supplies and health. J. Am. Water Works Assoc., 80 : 40 (1988).*

49. *Morris, R.D., Audet, A.-M., Angelillo, I.F., Chalmers, T.C. et Mosteller, F. Chlorination, chlorination by-products, and cancer: A meta-analysis. Am. J. Public Health, 82(7) : 955 (1992).*

50. *Bove, F.J., Fulcomer, M.C., Klotz, J.B., Esmart, J., Dufficy, E.M. et Zagraniski, R.T. Population-based surveillance and etiological research of adverse reproductive outcomes and toxic wastes. Report on Phase IV-A: Public drinking water contamination and birthweight, fetal deaths, and birth defects — A cross-sectional study. Rapport non publié. New Jersey Department of Health, avril (1992).*

51. Bove, F.J., Fulcomer, M.C., Klotz, J.B., Esmart, J., Dufficy, E.M. et Zagraniski, R.T. Population-based surveillance and etiological research of adverse reproductive outcomes and toxic wastes. Report on Phase IV-B: Public drinking water contamination and birthweight, and selected birth defects — A case-control study. Rapport non publié. New Jersey Department of Health, mai (1992).

52. Chu, I., Secours, V., Marino, I. et Villeneuve, D.C. The acute toxicity of four trihalomethanes in male and female rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 52 : 351 (1980).

53. Chu, I., Villeneuve, D.C., Secours, V.E., Becking, G.C. et Valli, V.E. Trihalomethanes: II. Reversibility of toxicological changes produced by chloroform, bromo-dichloromethane, chlorodibromo-methane and bromoform in rats. J. Environ. Sci. Health, B17(3) : 225 (1982).

54. Chu, I., Villeneuve, D.C., Secours, V.E., Becking, G.C. et Valli, V.E. Trihalomethanes: I. Toxicity of trihalomethanes: The acute and subacute toxicity of chloroform, bromodichloromethane, chlorodibromomethane and bromoform in rats. J. Environ. Sci. Health, B17(3) : 205 (1982).

55. Munson, A.E., Sain, L.E., Sanders, V.M., Kauffmann, B.M., White, K.L., Jr., Page, D.G., Barnes, D.W. et Borzelleca, F. Toxicology of organic drinking water contaminants: trichloro-methane, bromodichloromethane, dibromo-chloromethane, and tribromomethane. Environ. Health Perspect., 46 : 117 (1982).

56. Bull, R.J., Brown, J.M., Meierhenry, E.A., Jorgenson, T.A., Robinson, M. et Stober, J.A. Enhancement of the hepatotoxicity of chloroform in B6C3F$_1$ mice by corn oil: implications for chloroform carcinogenesis. Environ. Health Perspect., 69 : 49 (1986).

57. National Cancer Institute. Carcinogenesis bioassay of chloroform. Carcinogen Bioassay and Program Resources Branch, Bethesda, MD, mars (1976).

58. Reuber, M.D. Carcinogenicity of chloroform. Environ. Health Perspect., 31 : 171 (1979).

59. Jorgenson, T.A., Meierhenry, E.F., Rushbrook, C.J., Bull, R.J. et Robinson, M. Carcinogenicity of chloroform in drinking water to male Osborne-Mendel rats and female B6C3F$_1$ mice. Fundam. Appl. Toxicol., 5 : 760 (1985).

60. Roe, F.J.C., Palmer, A.K., Worden, A.N. et van Abbe, N.J. Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. I. Long-term studies in mice. J. Environ. Pathol. Toxicol., 2 : 799 (1979).

61. Klaunig, J.E., Ruch, R.J. et Pereira, M.A. Carcinogenicity of chlorinated methane and ethane compounds administered in drinking water to mice. Environ. Health Perspect., 69 : 89 (1986).

62. Deml, E. et Oesterle, D. Dose-dependent promoting activity of chloroform in rat liver foci bioassay. Cancer Lett., 29 : 59 (1985).

63. Tumasonis, C.F., McMartin, D.N. et Bush, B. Lifetime toxicity of chloroform and bromodichloromethane when administered over a lifetime in rats. Ecotoxicol. Environ. Saf., 9 : 233 (1985).

64. National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of bromodichloromethane (CAS No. 75-27-4) in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice (gavage studies). NTP TR 321, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC (1987).

65. Charbonneau, M., Strasser, J., Jr., Lock, E.A., Turner, M.J., Jr. et Swenberg, J.A. Involvement of reversible binding to alpha-2-microglobulin in 1,4-dichlorobenzene-induced nephrotoxicity. Toxicol. Appl. Pharmacol., 99 : 122 (1989).

66. National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of chlorodibromomethane (CAS No. 124-48-1) in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice (gavage studies). NTP TR 282, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC (1985).

67. Rosenthal, S.L. A review of mutagenicity of chloroform. Environ. Mol. Mutagen., 10 : 211 (1987).

68. Varma, M.M., Arnpy, F.R., Verma, K. et Talbot, W.W. *In vitro* mutagenicity of water contaminants in complex mixtures. J. Appl. Toxicol., 8(4) : 243 (1988).

69. Morimoto, K. et Koizumi, A. Trihalomethanes induce sister chromatid exchanges in human lymphocytes *in vitro* and mouse bone marrow cells *in vivo*. Environ. Res., 32 : 72 (1983).

70. Thompson, D.J., Warner, S.D. et Robinson, V.B. Teratology studies of orally administered chloroform in the rat and rabbit. Toxicol. Appl. Pharmacol., 29 : 348 (1974).

71. Ruddick, J.A., Villeneuve, D.C., Chu, I. et Valli, V.E. A teratological assessment of four trihalomethanes in the rat. J. Environ. Sci. Health, B18(3) : 333 (1983).

72. Burkhalter, J.E. et Balster, R.L. Behavioral teratology evaluation of trichloromethane in mice. Neurobehav. Toxicol., 1 : 199 (1979).

73. Krasner, S.W., McGuire, M.J., Jacangelo, J.G., Patania, N.L., Reagan, K.M. et Aieta, E.M. The occurrence of disinfection by-products in US drinking water. J. Am. Water Works Assoc., 81 : 41 (1989).